

報告番号	※甲	第	号
------	----	---	---

## 主論文の要旨

論文題目 頭蓋内腫瘍に対するガンマナイフ治療の精度検証及び  
適応の拡大に関する研究

氏名 中澤 寿人

## 論文内容の要旨

### 【緒言】

1968年にレクセルガンマナイフによる頭蓋内病巣に対する定位放射線治療が始まり、現在では全世界に約260台のガンマナイフが稼働しており、年間約5万人の患者が治療を受けている。ガンマナイフ治療は患者頭部を金属性のレクセルフレームで固定し、治療計画用に magnetic resonance (MR) imaging や computed tomography (CT) 画像を撮影し、その画像上で標的に対して 0.1 mm 単位で位置を制御しながらコリメータと呼ばれる 201(192)本の穴から一点に放射線を集中させて治療する。

「頭蓋内腫瘍に対するガンマナイフ治療の精度検証及び適応の拡大に関する研究」を成し遂げるために、まず、臨床におけるガンマナイフ治療過程に沿って、(1) ガンマナイフ治療で使用するフレームを患者頭蓋骨に固定する装置の開発、(2) 固定装置を用いて最適なフレーム装着を実現するための検討、(3) 治療計画を作成するために使用する MR 画像の幾何学的な精度検証及び (4) 画像重ね合わせ機能の精度評価、さらに (5) MR 画像の画質評価、線量計算に影響する (6) 外輪郭と (7) 線量計算アルゴリズムの影響、実際に治療する際の (8) 照射精度の検証をそれぞれ検討した。そして、「ガンマナイフ治療の適応拡大」を示唆する検討として、(9) 直線加速器による治療法とガンマナイフによる治療法の比較・検討及び (10) 従来のガンマナイフ装置と最新のガンマナイフ装置間の治療計画を比較した。

### 【各方法と結果および考察】

はじめに、ガンマナイフ治療では金属製のフレームを局所麻酔下で患者頭蓋骨に固定する。ガンマナイフ治療でも直線加速器治療と同様に、「コリジョン」と呼ばれる患者またはフレームが治療装置と衝突するために物理的に治療ができない場合がある。そのため、各症例の病巣の位置にあわせてフレームを適切な位置に配置する必要がある。治療対象の患者の多くは高齢者であり、頭蓋内だけでなく全身にわたって何らかの臨床症状を呈しており、フレームを装着するためのわずか 10 分程度の時間でも精神的及び身体的な負担となる。一般的に、フレーム装着は術者にとってフレームの配置を制御しやすい座位で行われ

ているが、患者の立場を優先して考えると仰臥位で行うほうがよい。そこで術者及び患者が仰臥位で快適にフレーム装着を行うために、アクリル板を加工してフレーム装着板（ベースプレート）を開発した (1)。患者の体型を考慮して、厚さの異なる複数のプレートを作り、臥位で快適な姿勢のままフレームを装着できるように工夫した。また、フレーム装着中に患者のバイタルサインが急変し、早急に処置を行えるようにフレーム及び患者頭部はプレートに載せるだけで、固定しない構造とした。これまでに 1,500 例以上の症例でベースプレートの利便性を示すことができた。

次に、このベースプレートを用いて、フレームを患者頭蓋骨の最適な位置に装着する手法を考案した。過去にガンマナイフ治療を実施したおよそ 1,000 症例の治療データをもとに「コリジョン」の発生を警告した座標を抽出し、「コリジョン」の可能性のある領域（コリジョンマップ）を作成した (2)。このコリジョンマップを治療予定の病巣を示す CT 画像や MR 画像と重ね合わせて、フレームを装着する前にフレーム装着位置をシミュレーションすることができる。コリジョンマップはガンマナイフ治療の経験が少ない医師をサポートする有用なツールとして役立つと考えられる。

フレームを装着した後に、治療計画をたてるために CT 及び MR 撮像を行う。CT 画像は空間分解能が高いが、コントラストが低く病巣と正常組織の範囲の同定が難しいため、MR 撮像が禁忌の場合を除いて全症例で MR 撮像する。フレームを装着して撮影するため、若干ではあるが画像に歪みを生じるが、通常 1.5 Tesla-MR 装置では 1 ボクセルサイズ以下の影響であるため考慮していない。最近、臨床でよく利用されている 3.0 Tesla-MR 装置は 1.5 Tesla-MR 装置より信号対雑音比が高く、短時間で高い組織解像度の画像を撮影できるため、フレームを装着した状態でも歪みの大きさが許容できるか否かを調べるために多くの研究が行われている。これまでに撮影条件を最適化する方法や歪みを低減するアルゴリズムを使用する方法で検討がなされているが、我々はフレームを患者頭蓋骨に固定するスクリューの材質に注目し、異なる 3 種類の材質のスクリューを用いて、ファントムで歪みの大きさを評価した (3)。残念ながら、どのスクリューも許容範囲を満たすことはできなかった。そこで、治療計画装置に具備されている画像の重ね合わせ機能で代替できるか検討した。ファントムでの基礎実験と臨床症例での検討を通して、フレームを装着して撮影する方法と同程度またはそれ以上の精度をもっていることが証明された (4)。これにより 3.0 Tesla-MR 画像を治療計画に利用してもよいことが示されたが、実際に 3.0 Tesla-MR 画像が 1.5 Tesla-MR 画像より定量的に優れていることを報告した論文はないため、3.0 Tesla-MR 画像が有用とされる頭蓋底に発生する下垂体腫瘍で 3.0 Tesla-MR 画像を 1.5 Tesla-MR 画像と比較し、定量評価を行った (5)。下垂体腫瘍の周囲には内頸動脈、前大脳動脈、脳神経 (II, III, IV, V) が近接し解剖構造が複雑である。また、下垂体腫瘍の治療は一般的に手術が第一選択となるため、ガンマナイフ治療の対象になる下垂体腫瘍の多くは術後に再発をきたした症例である。したがって組織間を正確に鑑別するために十分なコントラストをもつ画像が要求される。検討の結果、3.0 Tesla-MR 画像は 1.5 Tesla-MR 画像より信号対雑音比及び組織間コントラストが優れていることを定量的に示すことができた。また、コントラストに関連のある検討として、撮影方法の違いは組織間のコントラストに差を生じるため、1.5 Tesla-MR 装置で Gradient 系と Spin echo 系の T1 強調画像を撮影し比較した (5)。それぞれの撮影法で得られた特徴を生かして、治療計画をたてることで、より正確な治療計画を作成することに貢献する。

病巣を決定した後に、病巣に投与する線量を決定する。ガンマナイフの線量計算は患者頭部の外輪郭を手動で計測し、得られた輪郭を水等価の物質に置き換えて実施されているが、測定者間で外輪郭の形状が異なるため、処方線量の不確かさが生じる。この問題点を解決するため

に、最新の治療計画装置には CT 画像から外輪郭を自動で抽出する機能が搭載された。手動計測法から自動計測法に移行すべきか検討するために、ファントムと臨床症例を用いて、外輪郭形状の違いが線量に及ぼす影響を調査した (6)。その結果、異なる計測者間の線量影響は 1%以内であり、さらに手動計測法と自動計測法間の線量影響も 1%以内であったため、これまで通り手動計測法で実施することにした。

線量計算アルゴリズムも線量に影響する大きな要因である。一般的に水中で透過距離による減弱のみを考慮した tissue maximum ratio 法が使用されているが、最近、骨や空気など組織の違いを考慮した convolution 法が利用できるようになった。しかし、これまでに蓄積された膨大な治療経験により病巣の種類に応じた適切な線量はある程度決められているため、現時点では convolution 法を臨床で使用している報告はない。だが、線量計算法の違いがどの程度線量に影響を及ぼすのかを把握することは重要であるため、これまでに治療した 23 症例で両計算法の算出した結果を比較した (7)。最大で 7%の違いが観察されたが、平均で 3%以内であった。この結果を踏まえて、今後のガンマナイフコミュニティ全体の動向を観察しながら、適宜線量計算法を convolution 法に変更することができることを望んでいる。

線量決定後、実際に患者を治療装置の寝台に固定し、照射する。治療装置の幾何学的な精度は専用の測定器で確認しているが、治療座標系の中心付近のみの管理である。そのため、ファントムとフィルムを用いて治療座標系全体の照射精度を評価した (8)。ファントムはフレームに装着できるように ABS 樹脂を加工して作成した。実際のガンマナイフ治療と同じ治療プロセスで治療全体における不確かさを算出し、そこから治療座標全体の照射精度（不確かさ）を推定した。フレームを装着したファントムにフィルムを挿入し、CT を撮影し、CT 画像上で一定の間隔のポイントに仮想の病巣を設定し、それぞれの病巣に一つずつアイソセンターを設定した。治療計画のアイソセンターの位置とフィルム上の照射された陰影を比較し、座標系全体で照射精度に偏りが無いかを評価した。結果的に、治療範囲全体にわたって、一定の精度は担保されていた。

照射後すぐにフレームを抜去し、ガンマナイフ治療は完了する。

通常 1 回照射を原則とするガンマナイフ治療も最近では 2, 3 回に分けて照射することが頻繁に行われている。さらに金属製フレーム以外にプラスチック製のマウスピースで固定して、5 回以上に分けて治療する方法も選択できるようになった。そのため、これまではガンマナイフの適応とはみなされていなかった 3 cm 以上の大きさの病巣や病巣周囲に放射線感受性の高い正常組織が近接し、1 回照射より複数回に分けて治療するほうが適切と考えられる症例にも適応が広がる可能性がある。頭蓋内病巣の一般的な放射線療法は直線加速器で行われているため、ガンマナイフと直線加速器の線量分布を比較し、ガンマナイフ治療のメリットを主張することができれば、今後の頭蓋内病巣の治療方針の選択肢になり得るかもしれないと考えた。そこで、過去に直線加速器で治療した 14 症例の治療計画の線量分布をガンマナイフで治療することを想定して作成した治療計画の線量分布と線量指標を用いて比較・評価した (9)。その結果、ガンマナイフは直線加速器より高い線量集中性をもっており、正常組織の被曝線量を低減し、病巣のみに局限して高線量を照射できることが明らかになった。

また、ガンマナイフ治療装置間（最新の Perfexion と一世代前の Model C）の治療計画の比較研究も最新のガンマナイフ治療の特徴を述べるうえで有用であると考え、検討した (10)。

#### 【結語】

本研究では、ガンマナイフ治療過程に存在する様々な不確かな要因に関する精度検証とガンマナイフ治療の適応拡大を目指した検討を行った。ガンマナイフ治療の精度は良好であり、日常の精度管理によって担保すべきである。頭蓋内領域の放射線治療において、ガンマナイフ

治療は他の放射線治療より高い線量集中性を有しており，治療成績の向上が期待出来る．本研究を通して，ガンマナイフ治療のさらなる発展に寄与することができた．