

頭蓋咽頭腫の部分摘出と術後放射線治療

西岡 健*¹, 白土 博樹*¹, 有本 卓郎*², 鎌田 正*²
鈴木 恵士郎*², 北原 利博*²

PARTIAL REMOVAL AND POST-OPERATIVE IRRADIATION FOR CRANIOPHARYNGIOMA

Takeshi NISHIOKA*¹, Hiroki SHIRATO*¹, Takuro ARIMOTO*², Tadashi KAMATA*²
Keishiro SUZUKI*² and Toshihiro KITAHARA*²

(Received 7 May 1992, accepted 25 September 1992)

Abstract From 1971 to 1990, sixteen patients with craniopharyngioma were treated by postoperative radiotherapy (RT). Fourteen patients underwent partial removal and RT as primary treatment. In two patients, partial removal and RT were performed for treatment of recurrence after total removal. Total dose was between 40 Gy to 60 Gy. Five year survival and 5-year relapse free rates after RT were 100% and 71.7%, respectively. Computed tomography raised suspicion of radiation necrosis in two patients, each treated with two opposing lateral ports. The following hormonal replacements were needed: adrenal in 73% of the patients, thyroid in 66%, growth hormone in 50% of the children, and antidiuretic hormone in 21%. The amounts of thyroid and adrenal hormones for substitution have increased gradually with elapsed time after RT. To minimize these complications and to achieve tumor control, a multiport technique including radiosurgery, and a total dose of 50-55 Gy with 2 Gy per fraction is suggested to be optimal.

Key words: Craniopharyngioma, Radiation therapy, Hormonal insufficiency

はじめに

頭蓋咽頭腫は手術と放射線治療により比較的良好な予後を期待できる。しかし鞍上部に発生し高頻度に周囲組織と癒着しているため腫瘍全摘は難しく、全摘を行った場合高度な下垂体機能低下や視神経障害を来すことがあり、脳外科医の間でもその治療方針は様々である。最近では重要な脳組織を損傷しないように部分摘出にとどめ、放射線治療に期待する施設が多いようであり、我々もその方針で治療してきた。今回我々は、過去 19 年間

に治療された頭蓋咽頭腫 16 例を分析し放射線治療のもつ問題点、今後の課題について検討したので報告する。

対象と方法

1. 対象

1971 年から 1990 年までに北海道大学医学部付属病院及び帯広厚生病院において術後照射が施行された頭蓋咽頭腫 19 例のうち解析可能であった 16 例を対象とした。これらの平均年齢は 31 歳(3-62 歳)で男女比は 3 であった (Table 1)。16 例中

*¹ 帯広厚生病院 放射線科 (〒080 北海道帯広市西 6 条南 8 丁目)
Department of Therapeutic and Diagnostic Radiology, Obihiro Kousei Hospital, West-6 South-8, Obihiro, Hokkaido 080, Japan.

*² 北海道大学医学部放射線科 Department of Radiology, Hokkaido University Hospital, School of Medicine.

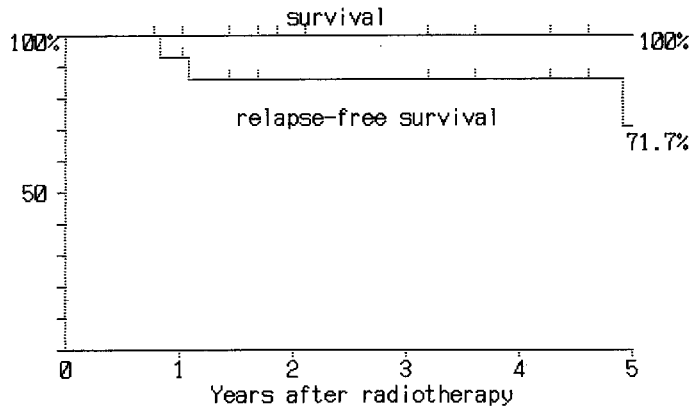


Fig. 1. Survival and relapse-free survival rate after radiotherapy.

Table 1. Age and sex distribution of patients

Age	Male	Female	Total
0-5	3		3
6-15	2	1	3
16-25	1		1
26-	6	3	9
	12	4	16

初回治療として部分摘出後に照射が施行されたものが14例、全摘術後の再発治療として照射が行われたものが2例である。本論文での部分摘出とは脳外科医が手術時に残存ありとしたものをいう。初回手術前のCTでは14例が嚢胞成分と充実性成分の混在する腫瘍を示し1例は充実性腫瘍を示した（CT未施行1例）。また腫瘍の大きさは最大径で4 cmから1.5 cm（3 cm以上6例、3 cm未満9例）であった。照射前の残存腫瘍についてはCT上残存腫瘍が確認できないものが2例、腫瘍の石灰化部のみ確認できるものが1例、嚢胞成分あるいは実質成分が認められるものが13例あった。これらの残存腫瘍の最大径はいずれも2 cm以下であった。

2. 照射方法

帯広厚生病院の3例にはlinear accelerator 4 MV X線を用い既に報告したDaily intermittent multiportal therapy (DIMIT)¹⁻³⁾により一回線量1.6 Gyで総線量51.2 Gyを照射した。北海道大学放射線科ではlinear accelerator 10 MV X線を用

い12例では左右対向2門により一回線量2.5 Gyで総線量40 Gy-60 Gy照射を、また1例では前後左右4門により一回線量3.15 Gyで総線量50.4 Gyを照射した。線量はいずれも中心線量で指示した。これらの照射をTDFに換算すると72から108であった。照射野は4 * 4 cmから7 * 7 cmであった。いずれも週4回の治療が行われた。

3. 経過観察および治療効果

放射線治療開始時点からの平均観察期間は4年5ヶ月（9ヶ月-13年2ヶ月）である。ほとんどの症例で定期的（6ヶ月-1年毎）にCTが施行されており再発、治療効果はCTにより判断された。生存率、無病生存率は放射線治療開始時点よりKaplan-Meier法により求めた。多くの症例で内分泌内科、あるいは小児科において内分泌機能が調べられ、必要であれば補充療法が施行されていた。

結 果

1. 生存率、無病生存率

実測5年生存率は100%、無病5年生存率は71.7%であった（Fig. 1）。照射開始後10ヶ月、1年1ヶ月、4年11ヶ月後に各1例ずつ再発した。いずれも視野狭窄により再発が疑われCTで嚢胞状の腫瘍の増大が認められた。再発例（照射開始後の再発例）の手術前の腫瘍最大径はそれぞれ2 cm, 2 cm, 3 cmでありいずれも嚢胞成分と充実性成分をもつ腫瘍であった。これらの照射開始時点での腫瘍の最大径は10ヶ月後の再発例では1.5 cmであり、また他2例では腫瘍は確認できず、非再発

Table 2. Treatment methods and relapse, brain injury

Equipment and ports	Gy/f/wk	TDF	No. pts	Relapse	Brain injury
4MV X-ray 32 ports*	51.2/32/8-11	72-73	3	2	
	60/24/6	108	1		
10MV X-ray	55/22/5.5	99	4 ⁺		
opposed	50/20/6	90	5		2 ^{nc}
lateral ports	45/18/4.5	81	1	1	
	40/16/4	72	1		1 ^c
	50.4/16/4	105	1		1 ⁿ
			16	3	4

*: daily intermittent multiportal therapy (DIMIT)

+: one case in this group was treated by 4 crossing ports.

n: radiation necrosis

c: abnormal calcification

例と再発例の相違はCT上見られなかった。再発にたいし2例には再度手術が施行された。1例は再手術により腫瘍はほとんど摘出されず減圧のためのチューブが嚢胞内に挿入されたのみであったが、術後7ヶ月経過した現在、無症状であり嚢胞の増大もみられていない。もう1例は80%程度の腫瘍摘出と嚢胞内に減圧チューブが挿入されたが一年後に嚢胞性腫瘍の増大が現れ嚢胞内容吸引とブレオマイシンの嚢胞内注入が行われた。しかし腫瘍増大を抑制出来ず再手術の後3年（照射開始後7年11ヶ月）で腫瘍死した。他1例はstereotaxicに8 Gy/2 f/2 dayの追加照射を行い、一月後に視野障害の著明な改善とみとめ現在経過を観察中である。線量と再発、脳実質障害の関係をTable 2に示す。

2. 晩期障害

1) 脳実質障害

50.4 Gy/16 f/4 wk, 50 Gy/20 f/6 wkの治療がされた2例（照射時44歳、36歳の症例）にCT上脳壊死を疑わせる低吸収域を認めた。これらはそれぞれ照射終了1年後、5ヶ月後に見られた。いずれも意識障害、失外套症候等の重度の神経症状を示し副腎皮質ホルモンによる治療がなされた。また50 Gy/20 f/6 wk, 40 Gy/16 f/4 wkの治療がされた2例（照射時3歳、5歳の症例）に異常石灰化を認めた。これらは照射終了後それぞれ10年後、1年4ヶ月後に見られた。4例とも左右対向2門によ

り照射されており、脳壊死、石灰化は照射野内の側頭葉あるいは基底核に認められた。45 Gy/18 f/4.5 wkの治療がされた1例で照射終了5年4ヶ月後に突然視力低下が現れ急速に進行し両眼失明に至った。この症例ではその5ヶ月前に腫瘍再発のため嚢胞内ドレナージチューブが挿入されていたが、失明の時点ではCT上は腫瘍による視神経圧迫は見られなかった。その他、明らかな脳神経症状を訴えるものはなかった。

2) 内分泌障害

内分泌機能が調べられていた症例は15例であり、副腎皮質ホルモンが11例（73%）、甲状腺ホルモンが10例（66%）に補充されていた。これら症例の大部分で照射終了時点より一年以内に補充が開始され、その後補充が中止されることはなかった。これらのホルモン補充量は照射後経時的に増加し副腎皮質ホルモン（ヒドロコルチゾン）は1, 3, 5年後で平均16 mg, 19 mg, 19 mg, また甲状腺ホルモン（T4）はそれぞれ53 mg, 67.5 mg, 75 mgが必要とされていた。また成長ホルモンが3例（小児例の50%）に、性ホルモンが4例（27%）に補充されていた。尿崩症は大部分の症例で一過性に出現したがその後抗利尿ホルモンを1年以上継続的に補充されていたのは3例（21%）であった。これらホルモン補充が必要とされた症例の照射時の年齢分布は、甲状腺ホルモン、副腎皮質ホルモンでは3-62歳であり年齢による偏りはなかった。一

Table 3. Literary review of treatment results of craniopharyngioma

Treatment method	Author	No. pts	5-year survival (%)	Disease-free 5-year survival (%)
Total removal without RT	Sung et al. ⁴⁾	14*	100	77.1
		23 ⁺	58.6	36.9
	Carmel et al. ⁵⁾	14	100	77.1
	Wenn et al. ⁶⁾	15	80	
Partial removal and RT	Sung et al. ⁴⁾	18	81.2	81.8
	Flickenger et al. ⁷⁾	21	89	95
	Danoff et al. ⁸⁾	14*	69	
	Manaka et al. ⁹⁾	45	88.9	
	Wenn et al. ⁶⁾	7	100	
	Nishioka et al. [#]	16	100	71.7

* child

+ adult

present study

方、成長ホルモンは5-15歳、性ホルモンは9-32歳、尿崩症は5-9歳と若年層に多かった。

1例では全身倦怠や抑鬱状態等の症状があったが内分泌機能検査がされておらず治療8年後にはじめて副腎不全が判明し補充が開始されていた。

考 察

頭蓋咽頭腫は視床下部下垂体近傍に発生し、これら重要な脳神経組織を傷つけることなく腫瘍全摘することが難しく、保存的な手術（部分摘出）と術後照射により治療されることが多い。全摘と比較しその治療成績が問題とされてきたが、近年いずれの治療法によっても生存率、再発率ともに同等の成績が得られるとの報告が多数なされ、放射線治療の有用性が確められた（Table 3）。我々の症例においても16例中14例が初期治療として放射線治療が部分摘出後に施行されている。今回の5年生存率100%、無病5年生存率71.7%は諸家⁴⁻⁹⁾の治療成績と比較して同等に良好な成績であった。再発例の照射前の残存腫瘍の大きさは非再発例と比較し小さくなく、腫瘍径に再発の要因を求めることは困難であった。TDFの小さい症例で再発が見られており低線量が再発の原因であった可能性がある。Sungらは一回線量として大部分の症例で2 Gyを用いており術後照射49例で再発率と総線量の関係を述べている⁴⁾。彼らによると40 Gyから50 Gyでは46% (7/15)、55 Gyから57 Gy

では16% (4/25)、60 Gyから69 Gyでは22% (2/9)の再発率であり、成人には55 Gy以上の照射を勧めている。腫瘍制御には50 Gy以上（一回線量1.8-2 Gy）が必要との報告が多い^{4-7,9,10)}。

視床下部下垂体近傍の放射線治療の晩期障害としては脳実質障害、視力障害、下垂体内分泌機能低下、精神活動の障害、放射線誘発腫瘍等が報告されている¹¹⁾。今回の検討では脳実質障害、下垂体内分泌機能低下を認めた。失明に至った一例は再手術の後であり、視神経障害が放射線によるか手術によるものかは判別困難である。脳壊死が生じた1例（50 Gy/20 fの症例）はプレオマイシンの嚢胞内注入が数回施行されており放射線の作用を増強した可能性があるが、これを含めると今回の脳壊死の頻度は12.5% (2/16) となり他の報告よりも高率であった^{7,10)}。また小児例に見られた両側頭葉の異常石灰化を合わせると脳実質障害の頻度は25%と高率であった。他の報告では多門照射や回転照射が多用されており高線量となる正常脳組織の容積が小さく、また総線量は我々の症例と同様に55 Gy程度であるが一回線量は1.8-2.0 Gyと小さい。線量、分割と脳実質障害については様々な報告があるが、Shelineらは80例の脳壊死症例の分析の中でNSD (nominal standard dose) 公式の分割回数に重きをおき治療期間の影響を減じたNeuretなる概念を提唱した¹²⁾。彼らはNeuretが1000 (52 Gy/26 f/5 wkに相当する) 以上で脳壊死

の頻度が増加することを示した。我々の症例の多くは一回線量が2.5 Gyで治療され、分割回数が少なく、Neuretに換算すると12例で1000を越えており、そのうちの2例に壊死が見られた。一回線量が2.5 Gyあるいは3.15 Gy週4回の治療は一般的な方法ではないが、1972年より北海道大学では短期小分割治療法のトライアルが行われ本疾患の分割もそれに準じた¹³⁾。今後は今回の再発と脳実質障害の結果に基づき、多門照射により一回線量1.8-2 Gyで総線量50-55 Gy程で治療するべきと考える。最近、頭蓋内小腫瘍性病変やAVMに対しstereotaxic radiosurgeryが注目されているが、正常脳組織の照射線量を減らすためには有効な方法と思われる。ただし一度に高線量を照射するradiosurgeryはその使用に充分慎重になるべきであろう。我々も昨年10月より脳外科用定位装置を用いリニアックによるstereotaxicな照射を開始し現在まで髄膜腫、聴神経腫瘍、孤立性脳転移等に施行しているが、一回線量は大部分6 Gy未満とし固定具としてシェルを用いた回転的照射(DIMT)後のプーストとして使用している²⁾。最近ではstereotaxic radiosurgeryの持つ線量分布の利点に分割照射による正常組織のsparingを加味したfractionated stereotaxic radiotherapyを数例に試みており(最高18分割)、今回の再発例1例に対してstereotaxicに8 Gy/2回/2日間の照射を施行し、視野障害の改善を認めており現在のところ副作用は認めていない。今後もstereotaxic radiotherapyの症例を重ね検討してゆきたい。腫瘍に局限した照射という意味ではベータ線放出核種である¹⁹⁸Auや⁹⁰Y等による嚢胞内注入も期待されたが、手技、管理が煩雑であること、嚢胞性腫瘍にのみ使用可能であること、また¹⁹⁸Auではガンマ線も放出されるため¹⁴⁾、また⁹⁰Yではベータ線自体のエネルギーが高いため¹⁵⁾視神経等の正常脳組織が障害される可能性があり、普及するには至っていない。

内分泌異常は本疾患の症状の一つでもあるが治療後その頻度は増加するとされている¹⁶⁾。Hoffmanらの報告によると全摘手術単独の場合TSH, ACTH, GH分泌不全また尿崩症の頻度はそれぞれ87, 73, 80, 93%である¹⁷⁾。Danoffらの部分摘出

と術後照射18例の検討によるとTSH, ACTH, GH分泌不全、また尿崩症の出現頻度はそれぞれ72%, 61%, 67%, 61%と高率であった⁸⁾。我々の症例もほとんど部分摘出であり手術侵襲は少ないにも拘らず高頻度に補充療法が必要とされていた。放射線治療がどの程度下垂体内分泌機能に影響しているかは不明である。しかし上咽頭腫瘍、下垂体腺腫における放射線単独治療および小児白血病における予防的全脳照射等において視床下部下垂体機能が低下することはよく知られており¹⁸⁾、本疾患においても放射線治療の影響は無視できない。下垂体自体は放射線により障害は受けにくく視床下部の障害がその原因とされている¹⁸⁾。また最も障害を受けやすいものはGHであり、通常の分割で総線量20-30 Gy程で分泌不全が生じるとされている¹⁸⁾。照射時の年齢と機能不全の頻度に関する報告は少ないが、低年齢の患者ほど機能不全が起き易いとの報告が見られる¹⁹⁾。今回はホルモンの補充療法を検討対象としたため内分泌機能不全についてはやや厳密さを欠くが、甲状腺機能、副腎皮質機能不全に関しては年齢による差は示唆されなかった。成長ホルモンや性ホルモンの補充の頻度が小児で高かったことは、これらの欠乏が小児でより重大な影響を及ぼすためと思われ、大人で分泌不全があったかどうかは不明である。放射線治療による下垂体機能不全は照射後数年にわたってその頻度が増加するとされ²⁰⁾、また今回の結果から機能不全の程度も増強するようであり、長期にわたる経過観察が必要とされる。特に下垂体内分泌機能障害は症状が曖昧でその存在を見逃す恐れがある為注意深い観察と本人家族への十分な説明が必要とされる。更に下垂体内分泌機能障害を起こさないような放射線治療を行いたいが、腫瘍が小さい場合には前述したstereotaxic radiotherapyにより視床下部や下垂体への線量を抑えることが可能であろう。

頭蓋咽頭腫は腫瘍制御のみならず、副作用をいかに少なく治療するかがポイントであり、そのために放射線治療の有用性が認められてきた。しかし今回示したように内分泌機能障害をはじめ副作用の頻度は決して少なくない。機能温存手術が広まりつつある今日、われわれも照射方法を工夫し

より安全な治療を行うべきである。

文 献

- 1) Shirato, H., Mizoe, J., Kurita, M. *et al.*: Daily intermittent rotation therapy: Dose fractionation in the frame of time and space. *Radiat. Sys. Res* (Suppl.) **3**: 63-66, 1986.
- 2) Shirato, H., Isu, T., Abe, S. *et al.*: Daily intermittent Multiportal Therapy followed by Stereotaxic Boost (DIMIT-SB) for the treatment of small intracranial lesions. *日放腫会誌* **4**: 149-162, 1992
- 3) Suzuki, K., Shirato, H., Naohisa, T. *et al.*: The treatment of prostatic cancer using Daily Intermittent Multipotential Therapy (DIMIT) technique. *日放腫会誌* **4**: 85-93, 1992.
- 4) Sung, D. I., Chang, C. H., Harisiadis, L. *et al.*: Treatment results in craniopharyngioma. *Cancer* **47**: 847-852, 1981.
- 5) Carmel, P. W., Antunes, J. L. and Chang, C. H.: Craniopharyngiomas in Children. *J. Neurosurg.* **11**: 382-389, 1982.
- 6) Wen, B., Hussey, D. H., Staples, J. *et al.*: A comparison of the role of surgery and radiation therapy in the management of craniopharyngiomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **16**: 17-24, 1989.
- 7) Flickinger, J. C., Lunsford, L. D., Singer, J. *et al.*: Megavoltage external beam irradiation of craniopharyngiomas: Analysis of tumor control and morbidity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **19**: 117-122, 1990.
- 8) Danoff, B. F., Cowchock, F. S. and Kramer, S.: Childhood craniopharyngioma: Survival, local control, endocrine and neurologic function following radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **9**: 171-175, 1983.
- 9) Manaka, S., Teramoto, A. and Takakura, K.: The efficacy of radiotherapy for craniopharyngioma. *J. Neurosurg.* **62**: 648-656, 1985.
- 10) Hoogenhout, J., Otten, B. J., Kazem, I. *et al.*: Surgery and radiation therapy in the management of craniopharyngioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **10**: 2293-2297, 1984.
- 11) Mefty, O., Kersh, J., Routh, A. *et al.*: The long-term side effects of radiation therapy for benign brain tumors in adults. *J. Neurosurg.* **73**: 502-512, 1990.
- 12) Sheline, G. E., Wara, W. M. and Smith, V.: Therapeutic irradiation and brain injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **6**: 1215-1228, 1980.
- 13) 入江五朗: 短期小分割放射線治療の評価, *日本医放会誌* **38**: 354-362, 1978.
- 14) Kobayashi, T., Kageyama, N. and Ohara, K.: Internal irradiation for cystic craniopharyngioma. *J. Neurosurg.* **55**: 896-903, 1981.
- 15) Strauss, L., Sturm, V., Georgi, P. *et al.*: Radioisotope therapy of cystic craniopharyngiomas. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **8**: 1581-1585, 1982.
- 16) Thomsett, M. J., Conte, F. A., Kaplan, S. L. *et al.*: Endocrine and neurologic outcome in childhood craniopharyngioma: Review of effect of treatment in 42 patients. *J. Pediatr.* **97**: 728-735, 1980.
- 17) Hoffman, H. J., Hendrick, E. B., Humphreys, R. P. *et al.*: Management of craniopharyngioma in children. *J. Neurosurg.* **47**: 218-227, 1977.
- 18) Gutin, P. H., Steven, A. S. and Sheline, G. E.: Radiation injury to the nervous system. Raven Press. 1991, pp. 303-324.
- 19) Shalet, S. M., Beardwell, C. G., Pearson, D. *et al.*: The effect of varying doses of cerebral irradiation on growth hormone production in childhood. *Clinical Endocrinology* **5**: 287-290, 1976.
- 20) Trampe, E., Lundell, G., Lac, I. *et al.*: External irradiation of growth hormone producing pituitary adenomas: prolactin as a marker hypothalamic and pituitary effects. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **20**: 655-660, 1991.

要旨: 1971 年より 1990 年に治療された頭蓋咽頭腫 16 例の放射線治療成績を分析した。16 例中 14 例では初回治療として腫瘍部分摘出と術後照射がなされ、2 例では全摘術後の再発に対し再手術（部分摘出）と術後照射がなされた。総線量は 40 Gy から 60 Gy であった。照射開始時点よりの 5 年生存率、無病 5 年生存率はそれぞれ 100%, 71.7% であった。2 例で側頭葉に放射線脳壊死が疑われた。内分泌補充療法が次に示す頻度で必要とされていた: 副腎皮質ホルモン (73%), 甲状腺ホルモン (66%), 成長ホルモン (小児例の 50%), 抗利尿ホルモン (21%)。甲状腺ホルモン、副腎皮質ホルモンは照射後経時的にその必要量が増加する傾向がみられた。これらの晩期障害を起こさずに腫瘍制御を得るためには多門照射が必要であり radiosurgery も有効な手段と考えられた。また一回線量は 2 Gy 程度とし総線量 50 Gy から 55 Gy が適当と考えられた。