

小細胞肺癌脳転移に対する放射線治療後の 脳転移・再発様式の検討

村上 昌雄, 黒田 康正, 岡本 欣晃, 河野 康一, 余田 栄作, 森 岳樹

RELAPSING PATTERN OF BRAIN METASTASIS AFTER BRAIN IRRADIATION IN SMALL CELL LUNG CANCER

Masao MURAKAMI, Yasumasa KURODA, Yoshiaki OKAMOTO, Koichi KONO,
Eisaku YODEN, Takeki MORI

(Received 24 September 1996, accepted 12 December 1996)

Abstract: Many reports concerning radiation therapy for brain metastasis have been published, and which of the various methods urged by these reports provide optional control is still controversial. According to developing diagnosis of metastasis in CNS, therapeutic problems should be referred. We reviewed 67 patients with small cell lung cancer and brain metastasis who underwent brain irradiation (Ave. 47Gy/5W), and all 15 patients with brain relapse after the irradiation. Relapsing patterns in this clinical setting were divided into local regrowth in the same lesions and re-metastasis (reseeding) in other regions, by reviewing follow up CT and MRI studies.

(1) Total survival among 15 patients with brain relapse and 52 without relapse was longer in the former cases than the later: 1-, and 2-year survival (47/19%, 13/8%) and MST (10.8/5.7months), from the initial brain irradiation. The concerned significant factors limited in younger age, low value of LDH and improvement of NF.

(2) Of the 15 patients with brain relapse, 4 developed local regrowth and 11 did re-metastasis. The period of remission since brain irradiation were 172 ± 94.4 and 393 ± 281 days, respectively. Lower number of brain metastasis and lower value of LDH were shown in re-metastasis patients.

(3) At the time of brain relapse, 11 patients had recurrence of carcinomatous meningitis. 4 patients were treated with whole brain re-irradiation. All patients died of cancer, including 12 of relapsing CNS diseases and 3 of primary lesion and hepatic metastasis. Leukoencephalopathy developed in 2 patients. Survival since the brain relapse was 2 to 238 days without significant difference in cases of local regrowth and re-metastasis. According to our data on relapsing pattern of brain metastasis after conventional fractionated brain irradiation with an objective dose of 50Gy, 75% of brain relapse were re-metastasis, we appreciate this irradiation for initial brain metastasis if limited to the brain.

Key Words: Brain metastasis, Relapsing pattern, Small cell lung cancer, Radiotherapy

はじめに

脳転移に対する放射線療法は対症療法であるため、腫瘍の制御を念頭にいた40-50Gy/20-25Fr.の通常分割による全脳照射をおこなうより、通常分割照射の神経症状の改善率、奏効期間、死因、生存期間と遜色がなく、より短期間で治療が終了

する30Gy/10Fr.程度の短期濃縮照射の方がQOLの観点からみて良いと報告されている¹⁻⁴⁾。しかしこれらの報告は種々の原発巣からの脳転移を一括して取り扱っているため、個々の腫瘍のnatural historyが結果に十分反映されていないことに注意すべきである。また抗癌剤などの進歩による個々の腫瘍臨床における予後改善の違いにも留意し、

脳転移の照射法を個々の腫瘍型で経時的に検証して行く必要もあると考えている。当院では従来より、転移巣であっても照射領域中の腫瘍制御をできるだけ高めるために50Gyを目標にした通常分割照射を行ってきた。今回は特に他の組織型に比較し放射線感受性が高い小細胞肺癌脳転移を対象とし、照射後再び脳転移の再発がみられた15例に着目して、脳再発形式、臨床的背景を検討し、脳転移に対する放射線治療の意義を再考察する。

対 象

当院にCTが導入された1978年以降1993年までに放射線治療が行われた小細胞肺癌は220例で、その内78例 (35.5%) にCTまたはMRIで脳転移を認めた。小細胞肺癌脳転移と診断され、30Gy以上の脳照射がなされた67例のうち、照射後の経過観察中に脳転移の再発が確認された15例 (脳再発群) を対象とし、画像上あるいは臨床的に脳再発を認めなかった52例 (非脳再発群) と比較検討した。

方 法

初回脳転移に対する放射線治療は6,10MVX線を用い、原則として全脳照射で40~50Gy/20~25Fr./4~5W照射する事を目標とした。単発脳転移の場合は30~40Gyの全脳照射の後10~20Gyの部分照射を行った症例もある。全脳照射のみ47例、全脳照射+部分照射20例で、照射線量は30~40Gy:5例、40~50Gy:29例、50~60Gy:33例で平均47Gyであった。化学療法は54例に併用された。

一次効果の判定は照射後約一か月後のCTまたはMRIで行った。放射線治療後の経過観察も同画像により3~6ヶ月毎に行った。脳再発の確認は初回脳転移の一次効果がPR以上の効果を示した60例の中、経過観察中にCTまたはMRIで明らかに再発を確認し得た症例とした。脳再発が明らかに初回脳転移巣と同じ部位に再発した場合を「再燃: regrowth」、初回脳転移巣と異なる部位に再発した場合を「再脳転移: re-metastasis」と区別した。

生存率は初回脳転移照射開始時を起点とし Kaplan-Meier法で計算し、ログランク法で検定した。また初回脳転移治療時の諸因子については①背景因子 (年齢、性別、NF: Neurological Function)

②腫瘍因子 (脳転移の数、単発例の割合、最大径、部位、LDH値、脳以外の転移巣の有無、脳転移治療時の胸部内活動性病変の有無)

③治療因子 (脳照射線量、化学療法併用の有無、初回脳転移の一次効果、NFの改善程度)

について、両群で χ^2 検定またはt検定を行った。

結 果

1. 脳再発群と非脳再発群の比較

小細胞肺癌脳転移67例の照射後、97~1015日 (平均 335 ± 262 日) 後に15例の脳再発を認めた (再発率: $15/67=22\%$)。CTまたはMRIでPR以上の奏効例の25% (15/59)、1年以上の長期生存者の47% (7/15) に脳再発を来した (Table 1)。従って、初回脳転移治療開始時を起点とした脳再発例の予後は1・2年生存率はそれぞれ47%, 13%, MST: 10.8ヶ月であり、非脳再発例の19%, 8%, 5.7ヶ月と比較し有意に予後良好であった (Fig. 1)。

両群における初回脳転移治療時の背景因子、腫瘍因子、治療因子を比較すると、有意差があった因子は脳再発例で①若年者が多い。②初回脳再発時の血清LDH値の低値。③初回脳転移例の放射線治療後の良好なNF改善、の3因子が挙げられる。一方、性差、脳転移の数・大きさ・部位や、初回脳転移が新鮮例であるか否か、初回脳転移治療開始時のNF、原発巣制御状態、脳以外の遠隔転移の有無、照射線量、照射法、一次効果などの因子は両群間で差を認めなかった (Table 1)。

2. 脳再発例の検討

脳再発を来した15例のうち4例 (27%) は初回脳転移の再燃であったが、11例 (73%) は初回脳転移巣が制御された後に生じた再脳転移であった。初回治療の効果がCRであった7例中6例は再脳転移を来した。PRと判定された8例中3例は再燃したが、5例はその後に初回転移巣は制御され、新たに別の領域に再脳転移を来した。初回脳転移から脳再発までの期間 (奏効期間) は再燃例での 172 ± 94.4 日に対して、再脳転移例では 393 ± 281 日で有意に後者が長かった。 (Table 2, Fig. 2)。

Table 1. Clinical characteristics and treatment results at the time of initial brain metastasis

	Recurrent Group (n=15)	Non-recurrent Group (n=52)	Statistical Significance
Age	56.7±7.1	63.6±10.0	p<0.01
Male:Female	12:3	42:10	ns
Onset of brain metastasis		ns	
New case	8 (53%)	24 (46%)	
Relapsing case	7 (47%)	28 (54%)	
Brain metastasis			
Number	4.9±6.1	3.3±4.1	ns
Solitary case	6 (40%)	25 (48%)	ns
Max. Diameter (cm)	2.3±1.3	2.4±1.4	ns
Location			ns
Infratentorial	1 (7%)	6 (11%)	
Supratentorial	8 (53%)	37 (72%)	
Both	6 (40%)	9 (17%)	
NF			ns
1	6 (40%)	18 (35%)	
2	1 (7%)	6 (11%)	
3	7 (46%)	18 (35%)	
4	1 (7%)	10 (19%)	
Primary lesion			ns
controlled	13 (87%)	39 (75%)	
Extracranial metastasis			ns
positive	11 (73%)	30 (58%)	
LDH (210-470IU)	398±134	528±470	p<0.05
Radiation therapy			
Dose	47±5.3	46±7.1	ns
Radiation field			ns
Whole brain	11 (73%)	36 (69%)	
Whole brain + Local	4 (27%)	16 (31%)	
Response			ns
CR	7 (47%)	17 (33%)	
PR	8 (53%)	27 (52%)	
NC	0 (0%)	7 (13%)	
PD	0 (0%)	1 (2%)	
Relief of NF	9/9 (100%)	21/34 (62%)	p<0.05
Chemotherapy	13 (87%)	41 (79%)	ns
Survival days from initial brain metastasis			
0~364	8 (53%)	44 (85%)	
365~729	5 (33%)	6 (11%)	
730~1095	2 (13%)	2 (4%)	

NF: Neurological function classification by RTOG¹⁾

ns: not significant

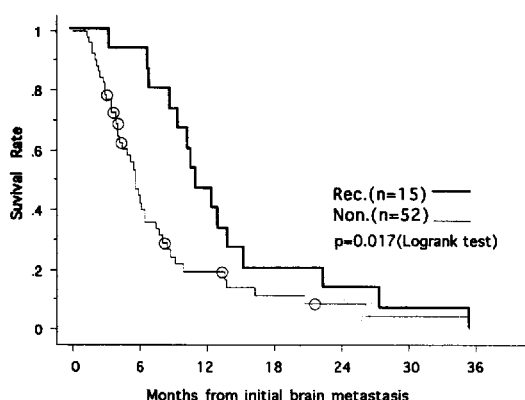


Fig. 1 Survival of patients with brain metastasis of small cell lung cancer.

(Rec.): patients with recurrent brain metastasis after cranial irradiation to initial brain metastasis.

(Non.) patients in which recurrent brain metastasis after cranial irradiation to initial brain metastasis not detected.

Table. 2 Clinical characteristics and treatment results of recurrent group at the time of initial brain metastasis

	Regrowth (n=4)	Re-metastasis (n=11)	Statistical Significance
Age	61.5 ± 10.7	55 ± 4.8	ns
Male:Female	3:1	9:2	ns
Onset of brain metastasis			ns
New case	2 (50%)	6 (55%)	
Relapsing case	2 (50%)	5 (45%)	
Brain metastasis			
Number	10.3 ± 10.2	3.0 ± 2.5	p<0.03
Solitary	0 (0%)	2 (18%)	ns
Max. Diameter (cm)	2.1 ± 0.6	2.3 ± 1.4	ns
Location			ns
Infratentorial	0 (0%)	1 (9%)	
Supratentorial	1 (25%)	7 (64%)	
Both	3 (75%)	3 (27%)	
NF			ns
1	1 (25%)	5 (45%)	
2	0 (0%)	1 (9%)	
3	2 (50%)	5 (45%)	
4	1 (25%)	0 (0%)	
Primary lesion controlled	4 (100%)	9 (82%)	ns
Extracranial metastasis			
positive	3 (75%)	8 (73%)	ns
LDH (210-470IU)	495 ± 170	362 ± 106	p<0.05
Radiation therapy			
Dose	49.4 ± 7.2	46.5 ± 4.6	ns
Radiation field			ns
Whole brain	2 (50%)	9 (82%)	
Whole brain + Local	2 (50%)	2 (18%)	
Response			ns
CR	1 (25%)	6 (55%)	
PR	3 (75%)	5 (45%)	
Relief of NF	3 (75%)	6 (55%)	ns
Chemotherapy	3 (75%)	10 (91%)	ns
Interval from first to second brain metastasis	172 ± 94.4	393 ± 281	p<0.04
Interval from second metastasis to death	123 ± 71.0	74 ± 70.8	ns

NF: Neurological function classification by RTOG¹⁾

ns: not significant

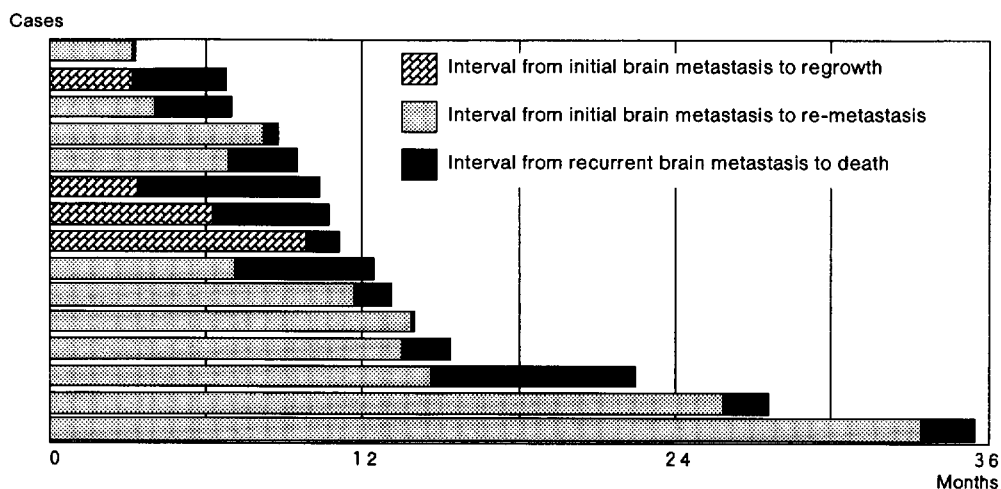


Fig. 2 Pattern of relapsing brain metastasis after cranial irradiation and survival from initial cranial irradiation

再燃例と再脳転移例における初回脳転移時の背景因子、腫瘍因子、治療因子を比較すると、有意差があったのは再脳転移例で①脳転移数が少ない、②血清LDH値が低値、の2因子であった。逆に有意差がなかった因子は前項(1)に述べた因子と共通であった (Table. 2)。

脳再発を来した時点における脳転移の数は再燃例：2.5±1.7個、再脳転移例：6.5±6.1個であったが有意差はなかった。脳転移の大きさ・部位に関しても両者で差を認めなかった。脳再発時の神経症状は12/15 (80%) がNF3以上であり、脳再発形式による差はみられなかった。

3. 脳再発例の転帰

脳再発を来した時点で11例 (73%) に癌性髄膜炎が併発しており、うち3例 (No. 3, 9, 12) にMTX髄注と脊髄照射が行われた。4例に全脳再照射を行ったが、全身状態不良のため2例 (No.1,6) は4Gy以下で中断となった。20Gy, 30Gy照射できた2例 (No. 15, 11) は片麻痺、意識障害の改善を認めた。脳再発後4ヶ月以上生存した4例 (No. 3, 4, 14, 15) は全て全身化学療法を施行し得た症例

であった。

全例が癌死したが、癌性髄膜炎および脳転移が直接死因となった症例は12/15例 (80%) であり、他の3例は原発巣、肝転移巣の悪化による呼吸、肝不全が死因となった。なお2例 (No. 3, 12) は白質脳症が死因の要因となった。脳再発後の生存期間は2~238日 (MST 2.1ヶ月) であった (Table 3)。

脳再発形式別に生存期間を検討すると再燃例 (MST 3.6ヶ月)、再脳転移例 (MST 2ヶ月) で両者に差はなかったが、初回脳転移治療開始時を起点とした予後で比較すると、後者が前者より予後がよい傾向がみられた ($p=0.09$)。

考 察

脳転移に対する放射線治療の有用性に関しては古くから知られている。頭蓋という限られたスペース内に発生した転移に対する治療は迅速を要するため、従来より照射法に関しては通常分割照射、短期濃縮照射が試みられ、それらの妥当性を検討するためのrandomized studyも行われてきた^{14,5)}。一方診断面からみると、CT以前の時代、CTの精度が向上した時代、さらにMRIによる中枢神経系の

Table 3 Therapeutic Management and Prognosis after Recurrent Brain Metastasis.

No.	Recurrent Age	Pattern	Symptom	Active Extra-CNS Lesions	Meningitis Carcinomatosa	Therapy for Recurrent Brain Metastasis	Survival after Recurrent Brain Metastasis	Cause of Death
1	76	RG	gait D.	PRI	none	WBRT (3Gy)	40 (days)	brain
2	61	RG	headache	none	+	none	109	brain
3	61	RG	incontinence	none	+	SPRT, IT (MTX), CT (ACNU, ADR)	133	menin. & leuko.
4	49	RG	none	HEP, OSS	+	CT (CDDP, VP)	212	primary, brain & liver
5	57	RM	cons.D.	HEP, OSS	+	none	2	brain
6	63	RM	hemiplegia	PRI	+	WBRT (4Gy)	3	primary
7	54	RM	gait D.	none	+	none	19	menin.
8	58	RM	hemiplegia	PRI	none	CT (THP-ADR, CBDCA, VP)	45	brain
9	55	RM	paralysis	none	+	SPRT, IT (MTX)	52	menin, brain
10	58	RM	SIADH	PRI	+	none	59	primary & liver
11	55	RM	cons.D.	none	none	WBRT (30Gy)	64	brain
12	49	RM	cons.D.	none	+	SPRT, IT (MTX)	79	brain, menin. & leuko.
13	65	RM	headache	HEP, OSS	none	none	90	primary
14	53	RM	cons.D.	HEP, OSS	+	CT (ACNU, CDDP, VP)	164	menin. & liver
15	50	RM	hemiplegia	PRI	+	WBRT (20Gy), CT (CDDP, CBDCA, VP)	238	primary & brain

RG: Regrowth Group, RM: Re-metastasis Group, gait D.: gait disturbance, cons. D.: consciousness disturbance, PRI: Primary lesion, HEP: hepatic metastasis, OSS: Osseous metastasis, WBRT: Whole brain radiotherapy, SPRT: Spinal radiotherapy, IT: Intrathecal injection, MTX: Methotrexate, ACNU: Nimustine, ADR: Adriamycin, CDDP: Cisplatin, VP: Etoposide, CBDCA: Carboplatin, menin.: meningeal metastasis, leuko.: leukoencephalopathy

診断の発展の各時代を経て、脳転移に対する治療方針が常に検討されてきたものと思われる。特に小細胞肺癌には脳転移が無い時期に全脳予防照射 (PCI) が早くから施行されており、いずれの脳転移も癌の臨床で重要な課題であることを示している。今回、我々は小細胞肺癌の脳転移67例に対して行った放射線治療後に、脳再発を来した症例15例について、その再発様式を検討し今後の治療方針を再度検討したいと考えた。

当院では本編の対象となった1978～93年の間には小細胞肺癌に対する全脳予防照射 (PCI) は行わず、臨床的に脳転移と診断された後に放射線治療を行っていた。その理由は

- ①PCIを行えば脳転移の発症率は減少するが、明かな予後の改善に寄与するという確証がない^{6,8)}、
- ②PCIにより脳に晩発障害が3-10%発症する報告^{7,9), 10)}がある、

の2点からであった。また脳転移のスクリーニング検査としてGd-DTPAによる造影MRIがルーチン化され、従来のCTでは発見できない5mm以下の脳転移巢の発見が容易になり、いわゆる「無症状期脳転移」の治療機会が増加したため、従来PCIの対象となっていた患者の一部に治療的照射が行えるようになったことも他の重要な理由¹¹⁾であった。

治療的照射 (TCI) の照射線量は、全脳照射で40～50Gy/20～25Fr/4～5Wを基本とし、可能な症例では部分照射を追加するいわゆる通常分割照射を行った。その結果、奏効率は59/67 (88%) で、その中の脳再発は平均11ヶ月後に、15/59例 (25%) に認めた。Carmichael¹²⁾らの報告では小細胞肺癌の初回脳転移59例に全脳照射で35-45 Gy : (40Gy/16/4wが多い) を行った結果、37例 (63%) が奏効したが、その中24例 (65%) に脳再発を認めている。山田¹³⁾らは30-50Gyの照射でCT上の奏効率85.1%, CRの18例中5例 (28%) が8.8ヶ月後に脳再発を来したと報告している。Mira¹⁴⁾も30Gy/2W, 36Gy/12Fr.の全脳照射で5～10ヶ月後に18%の脳再発を認めた。照射後の脳再発は諸家により18～65%と異なるが、再発率と照射線量との関連性については一定の傾向は明かでない。その原因として、脳転移治療時に脳以外の活動性病

変の状況を主とした背景因子が異なる事が十分予想される。しかし、最も基本的な原因は脳再発そのものの様式が検討されていなかったことである。

我々は脳再発時の脳転移部位を初回脳転移のそれらと詳細に比較検討した結果、脳再発には再燃 (regrowth) と再脳転移 (re-metastasis) の様式があることを確認した。平均47Gyの腫瘍線量を照射した結果、再脳転移11/15例 (73%) が再燃4/15例 (27%) より多かった。再燃例は、初回脳転移の個数が平均10個と再脳転移例の3個に比べて明らかに多く、両者の照射線量に差がなかったものの、初回治療時のCR例が少なかったことが再燃を来した原因として示唆された。再脳転移例は初回脳転移の奏効期間が平均393日で再燃例 (平均172日) より長く、前者は長期の制御状態が続いた結果、新たに脳転移を来したと考えられる。初回脳転移時を起点とすれば前者 (再脳転移例) の方が予後良好といえる。従って、再脳転移例は脳再発を来したとはいえ、局所制御の観点からみると放射線治療は所期の目的を果たしたと言えるので、やはり脳以外の病巣制御の重要性が示唆される。

脳再発例と非脳再発例の比較では、Mira¹⁴⁾は前者 (45週) の方が後者 (33週) よりも予後良好と記載している。我々の検討でも、脳再発例 (10ヶ月) が非脳再発例 (5.7ヶ月) より有意に予後良好で、長期生存者に脳再発を来すことが多かった。背景因子の比較では、脳再発例に、①若年者が多いこと。②初回脳再発時の血清LDH値が低いこと。③初回脳転移の放射線治療によるNFの改善が良好であること、など一般に肺癌脳転移の予後因子とされるものが含まれるという特徴が認められた。

一旦再発を来すと、その再発形式の如何にかかわらず予後は不良であり、8ヶ月以内に全例、2ヶ月以内に7/15例 (47%) が死亡し、MSTは2.1ヶ月であった。脳再発を来した時点で認めた脳以外の原発巣・転移病巣は60%で、さらに癌性髄膜炎が高頻度 (73%) に認められたために予後不良となった。再脳照射は4名に試みられ、2例は全身状態の悪化のため4Gy以下で中止し、20Gy以上照射した残りの2例では再度神経症状の改善が得られた。再発脳転移に対する再照射に関する報告は、種々の癌腫からの脳転移を取り上げたものが散見され

る程度で肺小細胞癌に限定した報告は見られない。Kurup¹⁵⁾は脳再発56例に再照射(20Gy/10Fr.)を2回~4回行い、75%で有効であったと報告した。Zimm¹⁶⁾は20Gy/5Frまたは30Gy/10Frの全脳照射を行った94例の脳転移の中、49例(52%)に再発を認め、再脳照射を行った方が予後が良好であったと報告している。Cooper⁹⁾は再脳照射の適応を(a)初回照射(30Gy/10Fr./2w)後、少なくとも4ヶ月間は比較的良好な全身状態を保つこと、(b)再度の神経症状の増悪を来した症例とし、25Gy/10Frの再照射で42%がNFの改善がみられ、再照射後:MST5ヶ月の延命効果があったと報告した。Kurtz⁹⁾も初回脳照射の線量を30Gy/10Fr.と50Gy/20Fr.の2群にrandomizeを行い、255例中27例が再照射を受けたが、20例(74%)は30Gy群で7例(26%)は50Gy群であったと記載している。以上の諸家の報告から脳再発を来しても初回脳照射が30Gy/10Fr.程度の短期濃縮照射が行われた場合には、20~25Gyの再脳照射は比較적으로容易でQOLの改善に有効であることが示唆される。

しかし脳再発後の再照射が有効であるからといって、全ての脳転移に短期濃縮照射が適応になるのか、予め予後良好と予想される初回脳転移時に大線量照射をすべきか否かについては未だ検討の余地がある⁹⁾。特に最近では γ ナイフ¹⁷⁾やLINAC¹⁸⁾を用いた集光照射、組織内照射¹⁹⁾なども実施されるようになり、脳転移の治療方針は今後多様化し、集学化することが予想される。質の高い対症療法、姑息療法を実施するためには各組織型、病態に応じた個別化治療が必要になると思われる。今回我々は小細胞肺癌脳転移に対する通常分割照射で行った放射線治療の有用性をretrospectiveに検討し、脳再発の約3/4は再脳転移であることを示した。放射線感受性の良好な小細胞肺癌においては平均47Gyで脳転移の根治の可能性があることが示唆されたため、当院では脳転移だけが遠隔転移巣であるような症例で、全身化療等により延命が期待できる症例に対しては、脳転移巣の制御を目標にした50Gy以上の通常分割照射をおこなうべきであると考えている。しかし今回の結果は短期濃縮照射との比較はできなかったため、脳再発をend pointとしたprospective studyが必要になるものと思

われる。

まとめ

1. 全脳照射を行った小細胞肺癌の脳転移67例のうち、15例に照射後の脳再発を認めた。(再発率:15/67(22%))。CT, MRIを用いた検討から、脳再発様式には初回脳転移巣と同じ部位に再発した再燃と、初回脳転移巣と異なる部位に再発した再脳転移の2つの様式があることを確認した。
2. 初回脳転移時を起点とした1,2年生存率は15例の脳再発例ではそれぞれ47%,13%, 52例の非脳再発例では19%,8%であった。MSTは脳再発例:10.8ヶ月、非脳再発例5.7ヶ月であり、前者が明らかに後者より予後良好であった。
3. 脳再発15例の再発様式の内訳は再燃:4例(27%), 再脳転移:11例(73%)であった。初回脳転移の奏効期間は再燃例:172 $\pm$ 94.4日、再脳転移例:393 $\pm$ 281日であり、有意に再脳転移例が長かった。再脳転移例は再燃例に比較して初回脳転移数が少なく、LDH値が低値であった。
4. 脳再発を来した時点で11/15例(73%)が癌性髄膜炎を併発しており、脳再発後の生存期間は2~238日(中央値64日)であり、12例(80%)は脳転移、癌性髄膜炎が死因となった。
5. 脳再発形式別に予後を見ると、脳再発時を起点とすると差がないが、初回脳転移治療時を起点とすると再脳転移例が良好であった。
6. 脳以外に遠隔転移を持たない小細胞肺癌脳転移に対する治療方針は、50Gy以上の通常分割照射を行うべきであると考えている。

文 献

- 1) Hendrickson, F.R.: The optimum schedule for radiotherapy for metastatic brain cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2: 165-168, 1977.
- 2) Bogelt, B., Gelber, R., Kramer, S., et al.: The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 6: 1-9, 1980.
- 3) 茶谷正史, 手島昭樹, 井上俊彦, 他: 肺癌脳転移に対する放射線治療: 特に短期集中治療群と大量照射群の比較検討. *日本医会誌* 46: 1041-1047, 1986.
- 4) Kurtz, J.M., Gelber, R., Brady, L.W., et al.: The palliation of brain metastases in a favorable patient population: A randomized clinical trial by the

- Radiation Therapy Oncology Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7: 891-895, 1981.
- 5) Cooper, J.S., Steinfeld, A.D. and Lech, I.A.: Cerebral metastases: Value of reirradiation in selected patients. *Radiology* 174: 883-885, 1990.
 - 6) Baglan, R.J. and Marks, J.E.: Comparison of symptomatic and prophylactic irradiation of brain metastases from oat cell carcinoma of the lung. *Cancer* 47: 41-45, 1981.
 - 7) Shaw, E.G., Su, J.Q., Eagan, R.T., *et al.*: Prophylactic cranial irradiation in complete responders with small-cell lung cancer: Analysis of the Mayo Clinic and North Central Cancer Treatment Group data base. *J. Clin. Oncology* 12: 2327-2332, 1994.
 - 8) Kristjansen, P.E.G.: Should current management of small cell lung cancer include prophylactic cranial irradiation? *Lung Cancer* 10 Suppl. 1: S319-329, 1994.
 - 9) Frytak, S., Shaw, J.N., O'Neill, B.P., *et al.*: Leukoencephalopathy in small cell lung cancer patients receiving prophylactic cranial irradiation. *Am. J. Clin. Oncol* 12: 27-33, 1989.
 - 10) Laukkanen, E., Klonoff, H., Allan, B., *et al.*: The role of prophylactic brain irradiation in limited stage small cell lung cancer: clinical, neuropsychologic, and CT sequelae. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14: 1109-1117, 1988.
 - 11) 村上昌雄, 黒田康正, 西澤貞彦, 他: 転移性脳腫瘍に対するGd-DTPA造影MRI-検出能と放射線治療上の問題点-。日癌治 26: 1494-1503, 1991.
 - 12) Carmichael, J., Crane, J.M., Bunn, P.A., *et al.*: Results of therapeutic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14: 455-459, 1988.
 - 13) 山田耕三, 児島章, 大江裕一郎, 他: 肺小細胞癌脳転移の臨床像と治療成績。肺癌 30: 1005-1011, 1990.
 - 14) Mira, J.G., Chen, T.T., Livingston, R.B., *et al.*: Outcome of prophylactic and therapeutic cranial irradiation in disseminated small cell lung carcinoma: A Southwest Oncology Group Study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14: 861-865, 1988.
 - 15) Kurup, P., Reddy, S. and Hendrickson, F.R.: Results of re-irradiation for cerebral metastases. *Cancer* 46: 2587-2589, 1980.
 - 16) Zimm, S., Wampler, G.L., Stablein, D., *et al.*: Intracerebral metastasis in solid tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer* 48: 384-394, 1981.
 - 17) Kida, Y., Kobayashi, T. and Tanaka, T.: Radiosurgery of the metastatic brain tumours with Gamma-Knife. *Acta Neurochir suppl.* 63: 89-94, 1995.
 - 18) Valentino, V.: The results of radiosurgical management of 139 single cerebral metastases. *Acta Neurochir suppl.* 63: 95-100, 1995.
 - 19) Alesch, F., Hawliczek, R. and Koos, W.Th.: Interstitial irradiation of brain metastases. *Acta Neurochir suppl.* 63: 29-34, 1995.

要旨: 脳転移に対する放射線治療の報告は多いが, 最適な治療法の選択に関しては未だ検討の余地がある。中枢神経系の転移の診断法の発達にともない, 治療上の諸問題を再検討する必要がある。我々は全脳照射を行った小細胞肺癌脳転移67例のうち, 15例に照射後の脳再発をみとめた。CT, MRIを用いた検討から, 脳再発様式には初回脳転移巣と同じ部位に再発した再燃と, 初回脳転移巣と異なる部位に再発した再脳転移の2つの様式があることを確認した。

(1) 初回脳転移治療時を起点とした予後を比較すると, 15例の脳再発例/52例の非脳再発例の1, 2年生存率はそれぞれ, 47/19%, 13/8%で, MSTは10.8/5.7ヶ月であり, 前者が明らかに後者より予後良好であった。

(2) 15例の脳再発の内訳は, 4例が再燃であり, 11例が再脳転移であった。初回脳転移の奏効期間は再燃例は172±94.4日, 再脳転移例は393±281日であった。再脳転移例は再燃例に比較して初回脳転移数が少なく, LDH値も低値であった。

(3) 脳再発を来した時点で, 11例は癌性髄膜炎を併発していた。4例には再度の脳照射を行った。全例が癌死したが, 12例は脳転移, 癌性髄膜炎が死因となり, 3例は胸部再発, 肝転移が死因となった。なお, 2例に白質脳症を認めた。脳再発を起点とした予後は2~238日であり, 脳再発様式による予後の差は認められなかった。小細胞肺癌の脳転移に関しては, 通常分割照射(平均47Gy)を行った場合の脳再発の約3/4は再脳転移であることから, 脳転移だけが遠隔転移巣であるような症例に対しては, 転移巣の制御を目標にした50Gy以上の通常分割照射を行うべきであると考えている。