

転移性脳腫瘍に対する定位手術的照射と全脳照射

池田 裕子^{*1}, 田中 正博^{*1}, 小田 淳郎^{*1}, 山中 一浩^{*2}

STEREOTACTIC RADIOSURGERY AND WHOLE BRAIN RADIOTHERAPY FOR BRAIN METASTASES

Hiroko IKEDA^{*1}, Masahiro TANAKA^{*1}, Junro ODA^{*1}, Kazuhiro YAMANAKA^{*2}

(Received 10 June 1997, accepted 9 January 1998)

Abstract: Treatment outcomes were analyzed retrospectively for 135 patients with brain metastases, who were treated with stereotactic radiosurgery (RS) or whole brain radiotherapy (WBRT) at Osaka City General Hospital between January 1994 and September 1996. The major primary site was the lung (74.8%). RS only was administered to 52 patients, WBRT only to 49 patients, and both RS and WBRT to 34 patients. Of the last group, 15 patients received a combination of WBRT and RS within a month of one another (sequential treatment), 19 patients (previously WBRT was administered to 12 patients, RS to 7 patients) were treated with RS or WBRT at the time of metastatic brain tumor recurrence (recurrence treatment).

RS was performed with the Leksell Gamma knife (maximum dose range: 17.5-57.5 Gy, median 40 Gy; peripheral dose range was 12.0-28.0 Gy, median 21 Gy). The dose range for WBRT was 30-50 Gy (generally, 1.5 Gy b.i.d. for a total dose of 39 Gy, which was used for WBRT only, and 1.5 Gy b.i.d. for a total dose of 30 Gy for sequential and recurrence treatment).

The median survival time for patients receiving RS only was 9 months, for WBRT only 7 months, for sequential treatment was 12 months and for recurrence treatment 19 months. There was no significant difference in survival rate between treatment RS only and WBRT only, but there was a significant difference ($p<0.01$) between sequential treatment and treatment with WBRT only. The death of 10 of the 61 patients was attributed to CNS progression (16% of all deaths). Improvement of neurologic signs and symptoms was seen in 34 of the 62 patients (54.8%). In the recurrence group, intracranial recurrence outside of the RS volume was seen in three of the six patients who were treated with RS only as the initial treatment.

It is concluded that WBRT in conjunction with RS for brain metastases as the initial treatment may be more effective for prolonging survival, especially for cases with no active extracranial disease.

Key words: Gamma knife radiosurgery, Stereotactic radiosurgery, Whole brain radiotherapy, Brain metastases

はじめに

転移性脳腫瘍は血行性に全身転移をまねいた末期癌の一病態であり予後不良例が多いが、全身状態が良好で転移巣が単発性であれば手術の適応もある。しかし、たとえ手術が不可能でも、放射線治療により60~80%の患者に症状の改善がみられ

る。放射線治療の主流は全脳照射であり、現在 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) により第1次~4次 (1971~1979) まで行われた一連の系統的な臨床研究^[1-4]に基づき 30 Gy/10回/2週 (20 Gy/5回/1週) が標準とされている。また、最近定位手術的照射による治療成績が報告されており^[5-8]、木田ら^[6]は26症例中 stable を含む腫瘍のコントロール率が 62% であることを示した。

*¹ 大阪市立総合医療センター放射線科 (〒534-0021 大阪市都島区都島本通2-13-22)

*¹ Department of Radiology, Osaka City General Hospital (2-13-22 Miyakojimahondori, Miyakojima-ku, Osaka, 534-0012 JAPAN)

*² 同脳神経外科

*² Department of Neurosurgery, Osaka City General Hospital

トロール率は3ヵ月で98.6 %、治療後53.8 %に神経症状の改善がみられ1回の治療のみで数ヵ月後には確実な臨床効果を期待できると報告している。しかし、定位手術的照射単独での成績や手術成績との比較研究が多く^{5), 7)-11)}、全脳照射併用時の成績に関する報告は少なく、併用に対する考え方も一定の見解は得られていない¹²⁾⁻¹⁴⁾。当施設では定位手術的照射にガンマナイフを使用し全脳照射との連続併用による治療も行ってきた。今回当施設での転移性脳腫瘍の治療成績をretrospectiveに検討し、さらに定位手術的照射と全脳照射の連続併用を含めて文献的考察を加え報告する。

対 象

大阪市立総合医療センターでは1994年1月より1996年9月末日までに412例の定位手術的照射をガンマナイフを用いておこなった。このうち転移性脳腫瘍は135例であった。また転移性脳腫瘍に対する全脳照射は95例であった。今回は3ヵ月以上の追跡調査が可能であった転移性脳腫瘍患者135例を対象とした。治療内訳はガンマナイフを用いた定位手術的照射（以下ガンマナイフと記す）のみ52例、全脳照射のみ49例、ガンマナイフと全脳照射の併用34例であった。ガンマナイフの52例中病変数が1個は27例、2個は12例、3個以上は13例（3~19個 中央値4個）であった。併用の33例については両者の治療間隔が約1ヵ月の連続（sequential）15例と再発症例に対する追加治療として行った再発（recurrence）19例が含まれている。再発のうち全脳照射先行が12例、ガンマナイフ先行が7例であった。

患者背景

性別は男性69例、女性66例であった。年齢分布は32~88歳で中央値は61歳であった。原発巣は肺101例（74.8 %）、乳房8例（5.9 %）、大腸・直腸8例（5.9 %）、食道・胃5例（3.7 %）、子宮3例（2.2 %）、腎3例（2.2 %）、その他7例（5.2 %）であった。主な組織は腺癌68例、小細胞癌20例、扁平上皮癌25例であった（Table 1）。

Table 1 Patient characteristics

Characteristics	n=135
Sex	
Male/Female	69/66
Age (years)	
Median	61
Range	32-88
Primary site	
Lung	101
Breast	8
Colon or rectum	8
Esophagus or stomach	5
Uterus	3
Kidney	3
Others	7
Histology	
Adenocarcinoma	68
Small cell carcinoma	20
Squamous cell carcinoma	25
Large cell carcinoma	3
Clear cell carcinoma	3
Adenosquamous cell carcinoma	3
Others	13

方 法

1. 治療方針

ガンマナイフの適応は原則的に腫瘍サイズが3 cm以内、3個以内とした。（1996年3月まではガンマナイフは保険診療対象外であったため、当施設で発見された転移性脳腫瘍患者は、ガンマナイフ可能と考えられ、承諾が得られた症例のみ施行した。他施設からガンマナイフ依頼の場合は腫瘍サイズ、個数に関係なく可能であればガンマナイフを行った。）全脳照射はガンマナイフの承諾が得られなかった症例とガンマナイフの適応のない症例に行った。長期生存が期待でき、かつガンマナイフと全脳照射の併用が可能であれば連続治療を行った。

2. 照射方法

ガンマナイフは最大線量17.5~57.5 Gy（中央値40 Gy）、辺縁線量12.0~28.0 Gy（中央値21 Gy）を1回照射した。全脳照射（併用群も含む）の総線量は30~50 Gyであった。原則として1回1.5 Gy、1日

2回多分割照射で合計39 Gyを照射した。ガンマナイフにひき続き全脳照射を行うときと、ガンマナイフの再発後に全脳照射を追加するときには原則として1回1.5 Gy1日2回多分割照射で合計30 Gyを照射した。

3. 治療効果判定

a) 腫瘍サイズの変化

治療前後のMRIまたはCT画像で腫瘍サイズ(面積)の変化を比較し、腫瘍消失(CR)、縮小(PR: 50%以上の縮小)、軽度縮小(MR: 25%以上50%未満の縮小)、不变(NC: 25%以下の縮小)、増大(PD)に分けておこなった。腫瘍が多発性の場合は個々の病変ではなく総合的に判断した。

評価の時期は治療終了時または1ヵ月後の画像とした。ただし経過観察のできた場合は、最も腫瘍縮小効果が得られた時に評価した。

b) 神経症状

治療前後の神経症状について改善、不变、増悪の3種類に分けて検討した。

4. 統計学的解析

Kaplan-Meier法を用いて最初の治療時からのそれぞれの治疗方法の生存率を求めた。また有意差検定には一般化Wilcoxon検定を用いた。

結果

1. 生存率

50%生存期間はガンマナイフで266日(約9ヵ月)、全脳照射で208日(約7ヵ月)、連続374日(約12ヵ月)、再発579日(約19ヵ月)であった。一般化Wilcoxon検定ではガンマナイフと全脳照射では有意差はみられなかった(Fig. 1)。ガンマナイフのうち病変数が1個の場合は50%生存期間は367日(約12ヵ月)、2個の場合181日(約6ヵ月)、病変数が3個以上は123日(約4ヵ月)であった。統計学的にはガンマナイフの病変の各個数(1個、2個、3個以上)と全脳照射とでは有意差は認めなかった。ガンマナイフと連続では有意差は認めなかったが、全脳照射と連続では1%の危険率で生存率に有意差を認めた(Fig. 2)。

2. 死亡原因

癌性髄膜炎および脳転移が直接死因と考えられる症例は10/61例(16%)であった。治療方法別にみるとガンマナイフ2例(4%)、全脳照射3例(6%)、連続2例(13%)、再発3例(18%)であった。(癌性髄膜炎は3例で、ガンマナイフ1例、連続1例、再発1例であった。)原病死は42/61例(69%)、不明9/61例(15%)であった。

3. 治療効果

a) 腫瘍サイズの変化：画像の評価が可能であった68症例について検討した。治療方法別に検討するとガンマナイフ12例中、CR0例、PR6例、MR2例、NC1例、PD3例、全脳照射46例中、CR6例、PR23例、MR1例、NC13例、PD3例、連続10例中、CR3例、PR5例、MR1例、NC1例であった。腫瘍縮小効果を奏功率 $[(CR+PR)/症例数 \times 100]$ でみるとガンマナイフ50%、全脳照射63%、連続80%であった。ガンマナイフの症例が少ないので他院からの紹介症例が多く、十分な経過観察ができなかつたためである。

b) 神経症状：治療前後の神経症状の評価が可能であったのは137例中62例であった。神経症状がみられなくても、偶然脳転移が発見され治療されている症例も多い。神経症状の改善が得られたのは34例(54.8%)、不变22例(35.5%)、増悪6例(9.7%)であった。増悪のうち1例はガンマナイフ治療後の脳浮腫が原因であり、残り5例は腫瘍の増大が原因であった。神経症状の改善を治療別にみるとガンマナイフ6/13例(46%)、全脳照射20/38例(52%)、連続3/5例(60%)、再発5/6例(83%)であった。

4. 脳内再発の時期および部位

いずれかの治療後に再発をおこし、再治療をうけた症例は19例である。この19例について検討した。2回目の治療日を再発日として、初回治療日から再発までの期間を計算した。再発までの期間は2~19ヵ月であり、半数以上が6ヵ月以内に認められた。治療別でみるとガンマナイフ先行群では

3~11ヶ月（中央値5ヶ月），全脳照射先行群では2~19ヶ月（中央値8ヶ月）でありガンマナイフ先行群の方がやや短い結果であった。また再発時の病変の位置が確認できた12例で脳内再発部位を検討した（Table 2）。ガンマナイフ先行群の6例のう

ち局所再発のみ3例，照射野外再発のみ1例，局所再発と照射野外再発の両方2例で3/6例に照射野外の再発を認めている。全脳照射先行群の6例ではすべて局所再発のみで，新たな病変の出現は認めなかった。

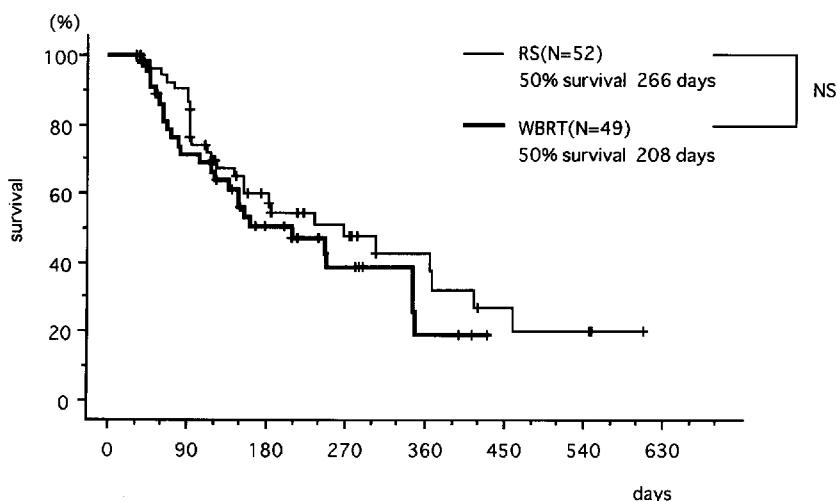


Fig. 1 Survival rate with whole brain radiotherapy (WBRT) versus stereotactic radiosurgery (RS)

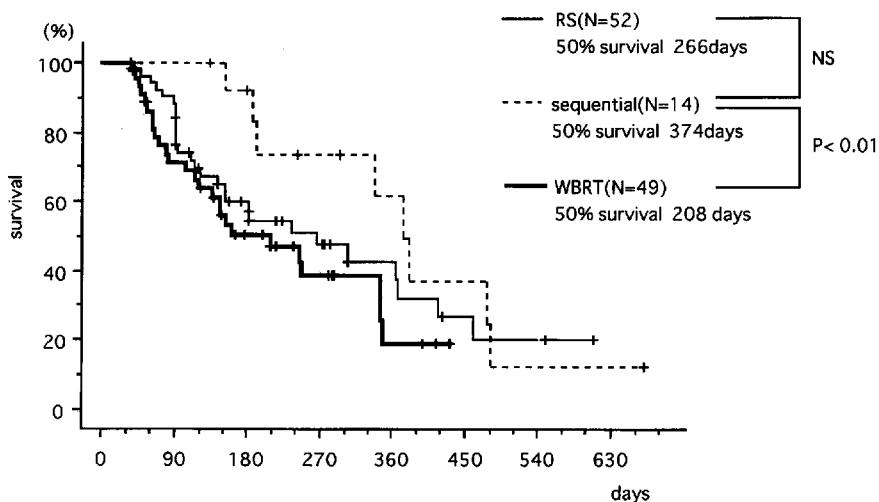


Fig. 2 Survival rate with WBRT in conjunction RS (sequential) versus WBRT or RS
There was a significant difference ($p<0.01$) between sequential treatment and treatment with WBRT only.

WBRT: whole brain radiotherapy
RS: stereotactic radiosurgery

Table 2 Recurrence site

	Local Relapse (LR)	LR+NL	New Lesion (NL)
RS (N=6)	3	2	1
WBRT (N=6)	6	0	0

WBRT: whole brain radiotherapy

RS: stereotactic radiosurgery

考 察

悪性腫瘍患者における転移性脳腫瘍の発生頻度は20~40 %であり¹⁵⁾、原発部位は肺癌が約50 %と最も多く、次いで乳癌、胃癌、直腸癌、頭頸部癌などの順である¹⁶⁾。当施設では135例中101例(74.8 %)が肺癌症例であった。

生存率は全脳照射で中間生存期間は3~8カ月、1年生存率は10~26 %と報告されている¹⁶⁾。Brenemanら¹⁷⁾はRadiosurgeryでは病変数が1個あるいは2個であれば11カ月、3個以上では9カ月と報告している。当施設では中間生存期間が全脳照射で約7カ月、ガンマナイフで約9カ月であり、全脳照射とガンマナイフとの間で統計学的には有為差はみられなかった。ガンマナイフで病変数が1個あるいは2個である場合は約9カ月、病変数が3個以上は約4カ月であり、当施設におけるガンマナイフの治療成績は他の報告と比較してあまり良好ではない。方法で述べたように適応の基準が緩やかで、他施設では適応外とされている、全身状態の不良な症例にも積極的に施行しているためと思われる。しかし、ガンマナイフで病変数が1個の中間生存率は12カ月であり、全脳照射と比して差があるように思われた。また60歳未満の場合は治療により生存率が改善するという報告¹⁵⁾や70歳以上では生存率が低下したという報告¹⁴⁾を考慮すると、今回のデータでガンマナイフ群は60歳以上が31/52例 (59.6 %) を占め、このうち病変数が3個以上では7/13例 (53.8 %) と年齢層が高かったことも関与しているかもしれない。生存期間の延長や神経症状の改善について全脳照射と同程度の効果が得られていることより、残されている時間が

数ヶ月の患者のQOLを考慮すると、可能ならば治療期間の短いガンマナイフ治療がより有用であると考えられた。(治療期間はガンマナイフが1日間、全脳照射は17日間である。)

全脳照射の場合、長期生存できれば、痴呆化を含む高次脳機能障害が問題となる。今回の検討では、分割線量が小さくなれば、後期反応が減少することに基づき、1回線量を1.5 Gyと小さくし、また1日2回の多分割照射とすることで治療期間の延長を少なくした。通常分割照射の1回線量3 Gy 10回照射と本方法との間に生存率の差はみられず、生存率からは同等の効果があり、痴呆化を含む高次脳機能障害の減少が期待される。しかし、高次脳機能障害の評価は、加齢に伴う変化と重なるため、今回のデータのみでは評価は困難であった。

治療効果の判断基準の一つとして神経症状の改善を検討したが、神経症状がない症例も多かった。神経症状のみられない脳転移患者が多い原因として、当施設では肺癌症例の比率が高く、経過観察のCTやMRIで神経症状が出現する前に脳転移が偶然発見されることが多いためと考えられる。

今回の結果では全脳照射とガンマナイフの併用治療の生存率が中間生存期間で連続12カ月、再発19カ月と良好であった。しかし、生存率については全身状態や原発を含む全身の制御の有無が関与しており、もともと症例の選択にはバイアスがかかっているために、生存率が改善したとは言いたい。しかし、文献的には全脳照射のみと全脳照射に定位手術的照射を加えた治療法とでは定位手術的照射を加えた方が腫瘍縮小効果、局所制御率が良いという報告もあり¹⁴⁾、今回の検討でも併用療法のうち連続の腫瘍縮小効果の奏功率みると80

%であり、単独治療に比して良い傾向があるようと思われた。今後の経過観察により、連続治療の症例においてもさらなる治療の追加の必要性が予想され、2回目の治療時期（再発時期）を考慮した検討が必要である。

長期生存が見込める場合は再発が問題となるが、Arbitら¹⁸⁾は転移性脳腫瘍の手術後の再発の時期は多くは術後6ヵ月以内（平均約5ヵ月）であり、大部分は局所再発であったと報告している。当施設でも全体としては再発時期は約半数は6ヵ月以内にみられている。しかし、ガンマナイフ先行と全脳照射先行を比較するとガンマナイフ先行が再発時期がやや短い傾向がみられた。次に再発部位に関してであるが、ガンマナイフを先行して治療した群では照射野外の脳内への転移が認められている。全脳照射では脳局所再発のみで、照射野内の新病変の出現は認めていない。このことより、ガンマナイフ後の全脳照射の追加は必要と思われるが、転移性脳腫瘍に全脳照射と局所的に外照射を追加した場合の治療成績では、両者に差がなかったという報告¹⁹⁾や、定位手術的照射のみで全脳照射は必要ないという報告²⁰⁾もあり、今後の検討課題と考えられる。

直接死因が癌性髄膜炎および脳転移と考えられる症例はガンマナイフ2/52例、全脳照射2/49例、連続2/16例、再発3/17例であった。長期生存できている連続および再発に中枢神経死の割合が高かった。中枢神経を除いて全身の制御ができるおり脳転移が直接死因になり得る症例に対しては、再発であっても治療を追加することで長期生存ができる可能性があり、積極的な対応が必要であると思われた。また全脳照射後の再発例でも、ガンマナイフの追加により神経症状の改善や長期生存が得られている。つまりガンマナイフは初回治療だけでなく、再発症例に対しても安全に施行できかつ有効な治療方法であることが示唆された。

まとめ

ガンマナイフ、全脳照射、両者の連続治療と両者いずれかの再発症例に対する治療成績を報告した。当施設では全身制御ができていない症例にも積極的に治療しているため、他の報告と比較する

とガンマナイフの生存率が不良であった。しかし、症状の改善や腫瘍縮小効果においては全脳照射と比較して有意差はなく、治療期間の短さを考慮すると生存期間の短い患者のQOLの改善という点において有用と思われた。

連続ではガンマナイフ単独や全脳照射単独に比して生存率、腫瘍縮小効果の改善が得られた。しかし、症例数が少ないと、症例の選択にバイアスがかかっていることより症例を積み重ね、更に検討が必要と考えられた。

ガンマナイフは初回治療だけでなく、全脳照射後の再発症例に対しても安全に施行でき、転移性脳腫瘍の治療方法として有用であると考えられた。

文 献

- Hedrickson F.R.: The optimum schedule for radiotherapy for metastatic brain cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2**: 165-168, 1977.
- Bogelt B., Gelber R., Kramer S., et al.: The palliation of brain metastases: final result of two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **6**: 1-9, 1980.
- 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.
- Bogelt B., Gelber R., Larsen M., et al.: Ultra-rapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases: Final result of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **7**: 1633-1638, 1981.
- 木田義久、小林達也、田中孝幸、他：転移性脳腫瘍のガンマナイフ治療 脳神経外科 **21**(11): 991-997, 1993.
- 小林達也、木田義久、田中孝幸、他：ガンマナイフによる脳腫瘍の治療－導入後800例の経験－現代医学 **42**(3): 467-477, 1996.
- Fukuoka S., Seo Y., Takanashi M., et al.: The early effect of Gamma knife surgery for brain metastases. 北海道脳神経疾患研究所医誌 **7**(1): 12-18, 1994.
- Kida Y., Kobayashi T., Tanaka T.: Radiosurgery for the metastatic brain tumors with gamma-knife. *Acta Neurochir. Suppl.* **63**: 89-94, 1995.
- Bindal A.K., Bindal R.K., Hess K.R., et al.: Surgery versus Radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J. Neurosurgery* **84**: 748-754, 1996.
- Sawaya R., Ligon B.L., Bindal R.K., et al.: Surgical treatment of metastatic brain tumors. *J. Neurooncol.* **27**(3): 269-277, 1996.
- Somaza S., Konziolka D., Lunsford L.D., et al.: Stereotactic Radiosurgery for cerebral metastatic

- melanoma. *J. Neurosurgery* **79**: 661-666, 1993.
- 12) Coffey R.J., Flickinger J.C., Bissonette D.J., et al.: Radiosurgery for Solitary Brain metastases Using the Cobalt-60 Gamma Unit: Methods and Result in 24 Patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **20**: 1287-1295, 1991.
 - 13) Flickinger J.C., Kondziolka D., Lunsford L.D., et al.: A multi institutional Experience with Stereotactic Radiosurgery for Solitary Brain Metastasis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **28**: 797-802, 1996.
 - 14) Auchter R.M., Lamond J.P., Alexander III. E., et al.: A multi-institutional Outcome and Prognostic Factor Analysis of Radiosurgery for Resectable Single Brain Metastasis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **35**: 27-35, 1996.
 - 15) Eric S. Nussbaum, Hamid R. Djalilian, Kwan H.C., et al.: Brain metastases *Cancer* **78**: 1781-1788, 1996.
 - 16) 寺嶋廣美, 今田 肇: 対症療法 a. 脳転移. 癌・放射線療法'95. 大川智彦編集. 篠原出版. 1995. pp 913-921.
 - 17) John C. Breneman, Ronald E. Warnick, Robert E. Albright, et al.: Stereotactic Radiosurgery for the treatment of brain metastases. *Cancer* **79**: 551-557, 1997.
 - 18) Arbit E., Wronski M., Burt M., et al.: The treatment of patients with recurrent brain metastases. *Cancer* **76**: 765-773, 1995.
 - 19) Ueki K., Matsutani M., Nakamura O., et al.: Comparison of whole brain radiation therapy and locally limited radiation therapy in the solitary brain metastases from non-small cell lung cancer. *Neurol. Med. Chir.* **36**(6): 364-369, 1996.
 - 20) Kihlstrom L., Karlsson B., Lindquist C.: Gamma knife surgery for cerebral metastases. Implication for survival based on 16 years experience. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* **61**(suppl.1): 45-50, 1993.

要旨: 1994年1月から1996年9月までの期間に、大阪市立総合医療センターで転移性脳腫瘍に対し、定位手術的照射あるいは全脳照射を施行された135例の治療成績をretrospectiveに検討した。原発は肺癌が最も多かった(74.8 %)。定位手術的照射単独は52例、全脳照射単独は49例、両者併用が34例であった。34例中15例は両者の治療間隔が1ヵ月以内(連続)であり、19例は再発に対する追加治療(再発)として行った。定位手術的照射はガンマナイフを使用した(最大線量17.5-57.5 Gy 中央値40 Gy, 邊縁線量12.0-28.0 Gy 中央値21Gy)。全脳照射の総線量は30-50 Gyであり、原則として1回1.5 Gy, 1日2回多分割照射で合計39 Gyを照射した。併用の場合は1回1.5 Gy1日2回多分割照射で合計30 Gyを照射した。中間生存期間は定位手術的照射で9ヵ月、全脳照射で7ヵ月、連続12ヵ月、再発19ヵ月であった。定位手術的照射と全脳照射では有意差はみられなかった。定位手術的照射と連続では有意差を認めなかつたが、全脳照射と連続では1 %の危険率で生存率に有意差を認めた。癌性髄膜炎および脳転移が直接死因と考えられる症例は10/61例(16 %)であった。神経症状の改善が得られたのは34/62例(54.8 %)であった。定位手術的照射先行群で3/6に照射野外の再発を認めた。転移性脳腫瘍に対する定位手術的照射と全脳照射の連続治療は全身状態のよい患者であれば生存率の改善に有用であるかもしれない。