

# 運動麻痺をきたす転移性脳腫瘍のガンマナイフ治療

北條敦史、福岡誠二、高梨正美、  
高田英和、中村博彦  
中村記念病院 脳神経外科、脳卒中診療部

## Gamma Knife Radiosurgery for Brain Metastases in Patient with Hemiparesis

Atsufumi HOJYO, M.D., Seiji FUKUOKA, M.D., Masami TAKANASHI, M.D.,  
Hidekazu Takada, M.D., and Hirohiko NAKAMURA, M.D.

Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Japan

### Summary:

**Object:** One hundred and four patients suffering from hemiparesis with the metastatic brain tumors were treated with gamma knife radiosurgery (GKRS), and were analyzed from the point of view of recovery of hemiparesis, side effects and local recurrence.

**Methods:** The tumors, ranging from 0.2 to 30.0 ml (mean 7.6ml), were treated with gamma knife of marginal radiation dose of 20-30Gy(mean 26.7Gy). The hemiparesis was evaluated with MMT grade.

**Results:** Cumulative survival rate at 1 year was 25% and median survival time was 6 months. After GKRS, 98/104 (95.2%) patients recovered hemiparesis and had independent life to terminal stage. Eighty percents of the patients fully recovered from hemiparesis at 2 months after GKRS and were free until 6 months after GKRS. No factors such as tumor location, volume, the degree of perifocal edema, maximum and marginal radiation dose were significant in influencing improvement of hemiparesis. Delayed radionecrosis with deteriorated hemiparesis was occurred in 11 cases (10.6%). Reduction rates of tumors at 2 (p=0.0002) and 3 months (p=0.0016) after GKRS were significant factors to radionecrosis.

**Conclusions:** Metastatic brain tumors were well controlled by gamma knife radiosurgery, even if the tumors located in the motor cortex, with reasonable rates of radionecrosis, and the patients developed rapid recovery from hemiparesis, which could contributed to the patient QOL with limited life expectancy.

**Key words:** brain metastases, gamma knife, radiosurgery, hemiparesis, radionecrosis

## 1. はじめに

運動領野およびその近傍に局在する転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ治療では、同部の転移巣に起因する片麻痺による歩行困難が限られた余命の癌患者のQOLを低下させる最大の原因であることから、その治療効果がQOLに直結する。特に運動領野に転移巣が局在する場合、その摘出術は、合併症として片麻痺が永久後遺症となる可能性が高くはなはだ困難である。これに対してガンマナイフ治療の転移性脳腫瘍に対する治療成績は一般的に良好である<sup>5),6)</sup>が、運動領野およびその近傍に位置する転移巣の検討は、その効果、局所再発、放射線壊死が臨床症状の悪化に直結することから、これらの因子を真の意味で容易に評価できる。

以上を踏まえてガンマナイフ治療後の、運動麻痺の改善度および効果発現時期、また局所再発と遅発性放射線性脳壊死といった副作用の観点から、麻痺をきたした転移巣のガンマナイフ治療の有効性を検討した。

## 2. 対 象

1991年5月～1997年3月に、中村記念病院にてgamma knife radiosurgeryが施行された運動領野近傍に局在する転移性脳腫瘍104例を対象とした。性別は男性72例、女性32例、年齢は35～83歳(平均62歳)であった。治療前の腫瘍体積は0.2～30.0 ml(平均7.6ml、<1ml: 5例、1～5ml: 48例、5～10ml: 30例、10～20ml: 12例、20ml: 9例)であった。原発巣は、肺63例(腺癌42例、扁平上皮癌10例、大細胞癌7例、小細胞癌4例)、消化器24例、乳腺6例、泌尿器5例、その他6例。腫瘍の局在は、以下の6ヶ所に分類し検討した。運動領野31例、運動領野～前運動領野31例、前運動領野24例、感覚領野8例、感覚領野～運動領野5例、補足運動野5例である。

## 3. 方 法

全例、局所麻酔下でLeksellフレームを頭蓋骨に固定し、エンハンスMRIのaxial像を2または3mmのスライス厚にて撮影し、さらにMRI座標のdistortionに対処するため、エンハンスCTも2ないし3mmのスライス厚で撮影した。その後、これらのneuroimagingを基に専用のコンピューターシステム (KURA<sup>®</sup>, 1995年4月よりGamma Plan<sup>®</sup>,

いずれもElekta Instrument AB) を用い、multiple isocentersにより、腫瘍辺縁より若干、周囲脳にコンピューターにて合成した等量曲線を合わせ、辺縁線量として、20-30Gy(平均26.7Gy)を照射した。

追跡調査としてMRIを施行し、治療前、治療後1年目まで1ヶ月毎、治療後1.5年目、2年目の腫瘍体積の変化、および浮腫変化(なし: Gr.0、最長径0-1cm: Gr.1、1-2cm: Gr.2、2cm以上: Gr.3)を検討した。また、治療前、治療後1週目、2週目、3週目、1ヶ月目、その後は1年目まで1ヶ月毎、治療後1.5年目、2年目に上肢、下肢の麻痺変化をMMTによる6段階評価を用いて検討した。

## 4. 統計分析

統計解析は、Microsoft Windows 98を用い、統計解析ソフトウェアはStatView 4.5 J<sup>®</sup> (Abacus Concepts, Inc.)を使用した。累積生存率、累積遅発性放射線性脳壊死率に関してはKaplan-Meier法を用いた。各因子の相関には多変量解析 (multiple regression, Cox' proportional hazards regression model) を用いた。

## 5. 結 果

### (1) 生存期間

104例中、100例が当院での初回ガンマナイフ治療後6日～4年3ヶ月で死亡した。4例は生存中である。死亡原因は99例が原発死、5例が脳死であった。中間生存期間は6ヶ月、1年累積生存率は25%であった (Fig. 1)。

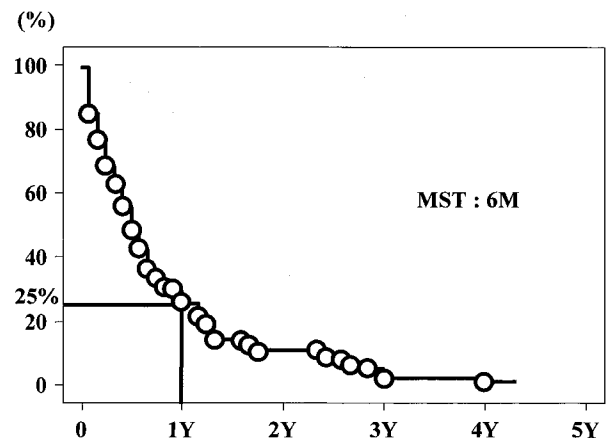


Fig. 1 Graph showing cumulative survival rates.

(2) 腫瘍体積縮小率の変化

ガンマナイフ治療後の平均腫瘍体積縮小率の変化 (Fig. 2) では、治療後2ヶ月目まで急激に縮小し、その後横ばいとなり、6ヶ月目を境に横ばいから低下に転じ、2年目まで低下し続ける推移を示した。各フォローアップにおける縮小率の内訳 (Fig. 3) では、6ヶ月目まで1-50%の縮小率の症例が半分以上を占め、1年目以降はそれが激減し縮小率1%以下の症例が大半を占めるという傾向を示した。

(3) 浮腫の変化

各フォローアップにおける浮腫の内訳では、腫瘍の縮小とともに治療後1年目まで順調にGr. 0が増加した。Gr. 0は、治療後1.5年目をピークとして2年目で減少を示した。

(4) 運動麻痺の変化

ガンマナイフ治療後の運動麻痺 (MMTによる評価) の平均値の変化 (Fig. 4) では、上肢下肢ともに治療後2ヶ月目までは比較的急激な、2ヶ月目以降6ヶ月目までは緩徐な改善傾向を示した。しかし、1年目以降2年目まで、若

干悪化の傾向を示した。各フォローアップにおける上肢のMMT値の内訳 (Fig. 5) においては、5/5のfull recoverした症例が、治療後1週目で85例中23例 (27.1%)、2週目で83例中36例 (43.4%)、3週目で80例中50例 (62.5%)、1ヶ月目で90例中72例 (80.0%) と急激に増加し、治療後2ヶ月目で80例中70例 (87.5%) とピークに達し、平均MMT値の変化と同様にfull recoverの症例が1年目以降2年目まで減少する傾向を示した。またガンマナイフ治療後運動麻痺が一時悪化してその後改善した症例は、治療後片麻痺が改善し余命をuseful lifeにて過ごすことのできた98例中8例 (8.0%) で認め、上肢下肢ともに治療後1-3週目をピークに悪化し、その後は遅くとも上肢は3ヶ月目、下肢は1.5ヶ月目までには少なくとも8例全例で治療前以上に回復した。

この運動麻痺の改善に影響を与え得る因子を検討したが、運動領野、運動領野-前運動領野、前運動領野、感覚領野、感覚領野-運動領野といった腫瘍の局在、治療前の腫瘍体積、浮腫の程度、最大線量、境界線量に相関を認めなかった。

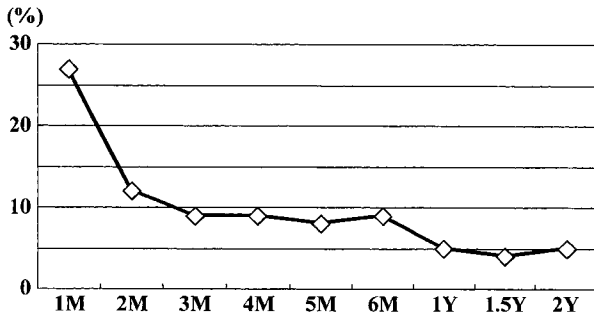


Fig. 2 The change of mean tumor volume reduction rates. (Post GKRS / Pre GKRS %)

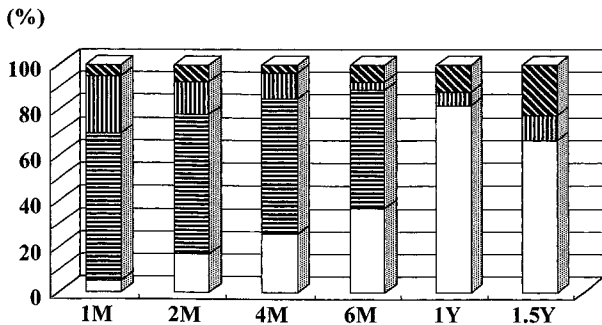


Fig. 3 The change of tumor volume reduction rates.

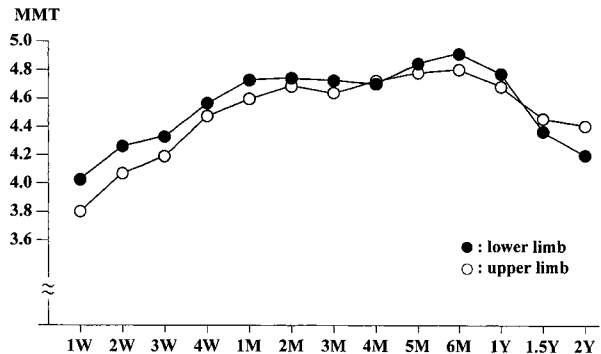


Fig. 4 Post GKRS change of mean MMT value.

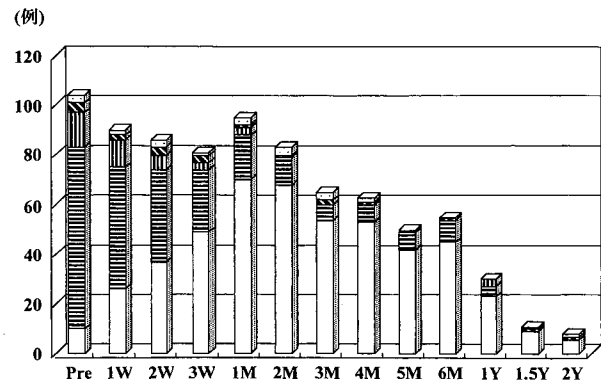


Fig. 5 Post GKRS recovery of MMT value (upper limb).

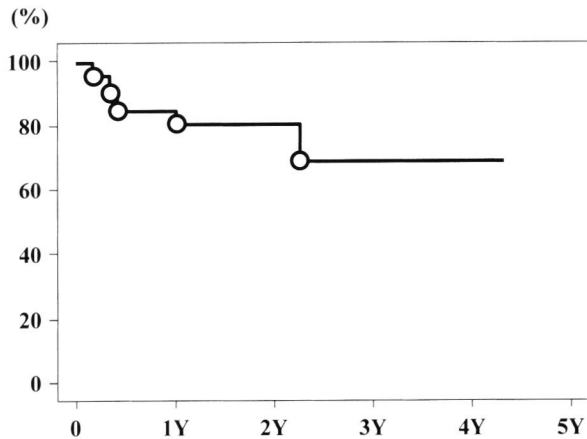


Fig. 6 Graph showing cumulative radionecrosis rates.

#### (5) 副作用

ガンマナイフ治療後一旦運動麻痺が改善したにもかかわらず、局所再発 (1例)、遅発性放射線性脳壊死 (11例) の出現のために麻痺が悪化した症例では、上肢下肢ともに治療後2ヶ月目前後で悪化する場合と、約6ヶ月目以降に悪化する場合の2つの傾向を認めた。累積遅発性放射線性脳壊死率 (Fig. 6) でも、その発生がおおまかに治療後6ヶ月目以前と以後の2期に分かれる結果となった。

この遅発性放射線性脳壊死の発生に影響を与える因子を検討したところ、治療後縮小率、治療前の腫瘍体積、最大線量、境界線量のうち、2ヶ月目の縮小率と3ヶ月目の縮小率に相関を認めた。

#### (6) 症例 (Fig. 7)

64歳 男性 肺扁平上皮癌

右運動領野—前運動領野に局在する体積3.2mlの転移巣である。これに対して最大線量50Gy、境界線量25Gyにてガンマナイフ治療を行った。腫瘍は治療後1ヶ月日には体積1.1mlまで最大縮小した。また治療前に認めていた上肢4/5、下肢3/5の左不全片麻痺は治療後1週目にfull recoverした。しかし治療後2ヶ月目にエンハンスサイズの増大を認め、辺縁が比較的明瞭であることから、局所再発ではなくradiation induced necrotic brainが造影されているものと思われた。この時点で左片麻痺は上肢3/5、下肢4/5であった。治療後3ヶ月日にはエンハンスサイズ7.5mlと治療前よりも増大し、左片麻痺も上肢2/5、下肢2/5と更に悪化した。

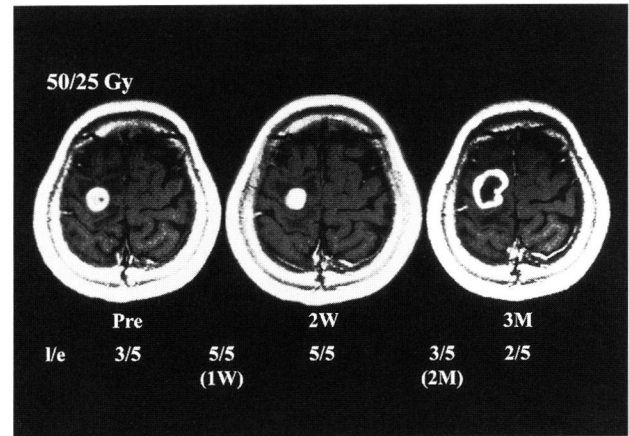


Fig. 7 MRI showing change of enhancement of lesion.

Left: Pre GKRS.

## 6. 考 察

### (1) 運動領野近傍に局在する転移性脳腫瘍に着目する意義

転移性脳腫瘍の治療の目的は、生存期間の延長とQOLの維持であることは論を待たない。QOLの指標の1つとしてKPS (Karnofsky performance status)<sup>2)</sup>がある。これには日常生活動作レベルとNeurological survivalの概念が含まれる。たとえ生存していたとしても、重症、軽症の差こそあれ、神経学的に脱落症状が存在すれば日常生活に何らかの支障を来たしているはずである。従って脳神経外科領域では、Neurological survivalを日常臨床的に重視する。このような観点から芹沢ら<sup>1)</sup>は、全脳照射群とガンマナイフ治療群のNeurological survival rateの比較を行っていて、ガンマナイフ治療群の方が有意差をもって神経機能を温存できたと述べている。

### (2) 腫瘍体積縮小率、浮腫、運動麻痺の変化の継時的比較

今回の結果より、腫瘍体積縮小率の変化、浮腫の変化、運動麻痺の変化を継時的に比較すると、腫瘍体積は治療後2ヶ月目までは急激に縮小し (Fig. 2)、これに伴い上肢の各フォローアップにおけるMMT値の内訳において5/5のfull recoverした症例が治療後約2ヶ月目でピークに達していた (Fig. 5)。また2ヶ月目以降は6ヶ月目まで体積の縮小は横ばいとなる (Fig. 2) が、体積の治療後早期の著明な縮小に比べて浮腫の変化は治療後1年目まで比較的緩やかにGr. 0の症例が増加していることから、緩徐に浮

腫が軽減するにつれて治療2ヶ月日以降でも6ヶ月目までは運動麻痺のMMT平均値が上肢下肢ともに緩やかに改善傾向 (Fig. 4) を示したものと考えられる。以上より、ガンマナイフ治療により運動領野近傍に局在する転移性脳腫瘍に由来する運動麻痺は治療後早期の改善効果と、遅くとも治療後6ヶ月目までには緩徐ではあっても改善が十分期待できるといえる。

運動麻痺の改善に影響を与える因子の検討では、運動領野およびその近傍の腫瘍の局在、治療前の腫瘍体積、浮腫の程度、最大線量、境界線量に有意なものは認めなかった。このことから、運動麻痺が永久後遺症となるリスクの高い同部位の転移巣の摘出術と比べ、ガンマナイフ治療は安全かつ効果的であるといえる。また、104例中8例で運動麻痺が上肢下肢ともに治療後1-3週目をピークに悪化し、その後は遅くとも上肢は3ヶ月目、下肢は1.5ヶ月目までには8例全例で少なくとも治療前以上に回復した。一時的なこの運動麻痺の悪化は放射線による腫瘍周囲脳組織の急性の浮腫が原因と考えられるが、グリセロール、ステロイドを用いた抗浮腫治療により可逆的であった。

## (2) 副作用

今回の結果では、遅発性放射線性脳壊死は、2年間のフォローアップ期間で104例中11例 (10.6%) に、中間生存期間6ヶ月では5.7%の症例に出現し、運動麻痺がガンマナイフ治療後一旦改善したにもかかわらず悪化している。局所再発は1例 (0.96%) で認め、この症例も運動麻痺が悪化している。また治療後片麻痺が改善し悪化を認めず、あるいは悪化を認めたとしても一過性でfull recoverして余命をuseful lifeにて過ごすことのできた症例は全104例中98例 (95.2%) であった。遅発性放射線性脳壊死の発生頻度に関しては、Shawら<sup>3)</sup>はsingle doseの radiosurgeryにより治療された転移性脳腫瘍のシリーズにおいて、累積壊死率が治療後1年6ヶ月目で9%、2年目で11%と報告している。またLinzerら<sup>4)</sup>は腫瘍体積が14mlから17mlの大きな転移性脳腫瘍に対してガンマナイフ治療を行った35例中9例 (25%) に壊死を認めたと報告している。また腫瘍制御率に関しては、Simonovaら<sup>5)</sup>はガンマナイフにより治療された単発性転移性脳腫瘍237例のシリーズで腫瘍制御率が90%であったと、中川ら<sup>6)</sup>はガンマナイフにて治療された多発性転移性脳腫瘍51例の腫瘍制御率は52%と報告している。以上の報告の症例数、腫瘍制御率、脳壊死率、辺縁線量の一覧をTable1に示す。

これらの報告と比べてみて、今回のシリーズの脳壊死率が10.6%であったこと、および治療後片麻痺が改善し、最終的に悪化もなく余命を過ごすことのできた症例が95.2%であったことは、controlに関してはベストといえ、中間生存期間6ヶ月での5.7%という脳壊死率もacceptableと考えられる。遅発性放射線脳壊死、局所再発を認めた12例のMMT値は上肢下肢ともに治療後2ヶ月目前後と約6ヶ月以降に悪化する2つの傾向があり、また累積遅発性放射線性脳壊死率 (Fig. 6) もその発生がおおまかに治療後6ヶ月以前と以降の2期に分かれる結果となった。遅発性放射線性脳壊死の発生に影響を与える因子の検討では、治療後2ヶ月目の縮小率と、3ヶ月目の縮小率に有意な相関を認めた。このことは、これらの治療後の時期においてある程度将来的な放射線性脳壊死の発生とそれに伴う運動麻痺の悪化を予測できることを示唆しているとともに、治療後2ヶ月目、あるいは3ヶ月目の造影MRI所見は、腫瘍を見ているのではなく、すでにradiation induced necrotic brainを見ているものと思われる。

## 7. まとめ

運動領野、およびその近傍に局在する転移性脳腫瘍はガンマナイフ治療で良好にコントロールでき、早期に運動麻痺の改善が得られる。また、遅くとも治療後6ヶ月目までは緩徐ではあっても運動麻痺の改善が期待でき、同部の転移巣に対する本治療は妥当かつ有効と考えられた。

## 文 献

1. Serizawa T, Iuchi T, Ono J, et al: Gamma knife treatment for multiple metastatic brain tumors compared with whole-brain radiation therapy. *J Neurosurg* 93 (suppl 3): 32-36, 2000
2. Karnofsky DA: Evaluation of Chemotherapy Agents. *In Columbia University Press, NY*, pp191-205, 1949
3. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al: Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-0. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47 (2): 291-298, 2000
4. Linzer D, Ling SM, Villalobos H, et al: Gamma knife

- radiosurgery for large volume brain tumors: an analysis of and chronic toxicity. *Stereotact Funct Neurosurg* 70: 11-18, 1998
5. Simonova G, Liscak R, Novotny J, et al: Solitary brain metastases treated with the Leksell gamma knife: prognostic factors for patients. *Radiother Oncol* 57 (2): 207-213, 2000
6. Nakagawa K, Tago M, Terahara A, et al: A single institutional outcome analysis of Gamma Knife radiosurgery for multiple brain metastases. *Clin Neurol Neurosurg* 102 (2): 227-232, 2000