

直径 3cm以上の転移性脳腫瘍に対する 腫瘍摘出術+ガンマナイフ (GKRS) を用いた Salvage Radiation Therapy (SRT) の治療成績

石井康博、伊東民雄、及川光照、柘植雄一郎、佐藤憲市
尾崎義丸、北條敦史、高梨正美、福岡誠二、中村博彦
中村記念病院 脳神経外科、財団法人北海道脳神経疾患研究所

The Result of Treatment of Brain Metastasis Tumor Over Three Centimeter in Diameter Using Salvage Radiation Therapy Combined with Surgical Resection and Gamma Knife Radiosurgery.

Yasuhiro ISHI, M.D., Tamio ITO, M.D., Mitsuteru OIKAWA, M.D., Yuichiro TSUGE, M.D., Kenichi SATO, M.D., Yoshimaru OZAKI, M.D., Atsufumi HOJYO, M.D., Masami TAKANASHI, M.D., Seiji FUKUOKA, M.D., and Hirohiko NAKAMURA, M.D.

Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, and Hokkaido Brain Research Foundation

Abstract:

Object: To evaluate MST (mean survival time) of surgical resection for single or multiple metastasis to brain combined with post operative GKRS (gamma knife radiosurgery) without whole brain radiotherapy in our hospital.

Materials and Methods: Twelve patients with single or multiple brain metastasis tumor over three centimeter in diameter were included in this study. They were treated in surgical resection combined with GKRS between March 2001 and August 2005.

Results: The observation period ranged from 1 to 39 months (mean 13.6 months). In nine survival cases, mean observation time ranged from 1 to 39 months (mean 15 months). In three dead cases, the survival time ranged from 1 to 23 months (mean 9.3 months).

Conclusion: The surgical resection combined with GKRS is effective for improving survival time for the metastatic brain tumor over three centimeter in diameter.

Key words: brain metastatic tumor, gamma knife radiosurgery, Japan Clinical Oncology Group, survival time

はじめに

わが国では直径3cm以上の転移性脳腫瘍の治療に関し、腫瘍摘出術単独、腫瘍摘出術+局所あるいは全脳照射、腫瘍摘出術後に再発した場合には定位放射線照射を行うなどの治療が各施設の方針に基づいて行われており、標

準治療についての統一したコンセンサスは存在しない。

そこで現在、Japan Clinical Oncology Group (JCOG) では、直径 3cm以上の転移性脳腫瘍に対して、腫瘍摘出術+全脳照射と腫瘍摘出術+Salvage Radiation Therapy (SRT) とのランダム化比較試験が計画されている。

現在まで我々は、腫瘍摘出後に局所あるいは全脳照射

を行わずに経過観察を行い、残存および新病変に対してガンマナイフ (Gamma knife radiosurgery: GKRS) を施行してきたので、その治療成績を報告する。

対象および方法

2001年3月～2005年8月まで、直径3cm以上で、摘出術を行った転移性脳腫瘍12例を対象とした。性別は男性4例、女性8例で、年齢は36才から76才 (平均53才) であった。原発巣は乳がん7例、大腸がん3例、非小細胞性肺癌2例であった。病変数別に見ると単発病変が4例、多発病変が8例 (病変数2個: 5例、4個: 1例、5個: 1例、6個: 1例) であった (Table 1)。

No.	Age	Sex	単発	多発	原発	GKRS	初回PS	最終PS	生存	生存期間	観察期間
1	52	F	○		乳癌	2	3	2	○		8 m
2	54	F	○		大腸癌	4	4	死亡	×	23 m	
3	55	F		○	乳癌	1	2	死亡	×	1 m	
4	36	F	○		乳癌	2	2	1	○		12 m
5	69	M		○	大腸癌	2	3	死亡	×	5 m	
6	75	M	○		肺癌	2	2	1	○		13 m
7	48	M	○		肺癌	7	2	2	○		37 m
8	46	F	○		乳癌	2	3	1	○		9 m
9	61	F	○		肺癌	2	3	2	○		39 m
10	62	F	○		乳癌	3	3	1	○		14 m
11	65	M	○		大腸癌	2	4	2	○		2 m
12	55	F	○		乳癌	1	4	3	○		1 m

GKRS: Gamma knife radiosurgery, PS: performance status, F: female, M: male, m: month

Table 1 Case summary

摘出術を行った部位別にみると側頭葉4例、前頭葉3例、後頭葉3例、小脳2例であった。GKRSに関しては全摘出できた症例ではそのまま経過観察を行う。全摘出できなかった症例に対しては摘出後の残存部位および多発性病変の場合、他の病変に施行し、再発時には新病巣に対しそのつど施行した。

結 果

腫瘍摘出度は全摘出が11例、垂全摘出1例で、またGKRS施行回数はそれぞれ1回: 1例、2回: 6例、3回: 3例、4回: 1例、7回: 1例であった (平均: 2.75回)。

術前と最終performance status (PS) を比較すると摘出術あるいはGKRSを行うことでPSが改善する傾向を認めた (Fig. 1)。

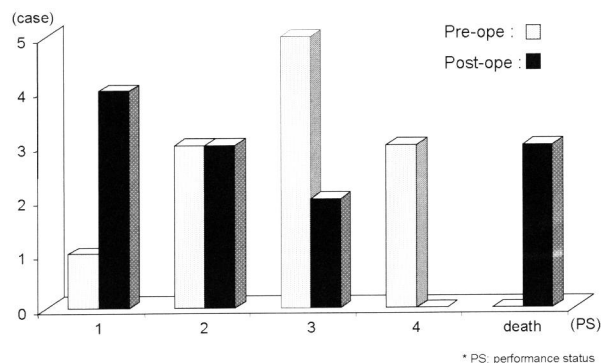


Fig. 1 術前および最終performance status (PS)

全体の平均観察期間は13.6ヶ月であったが、死亡症例、生存症例別に見ると死亡例は3例でそれぞれの生存期間は1, 5, 23ヶ月で平均生存期間は9.7ヶ月で、また現時点での生存例は9例で観察期間は1-39ヶ月で平均観察期間は15ヶ月であった。有害事象に関しては頭痛・嘔吐、大脳萎縮による知的障害は認めなかったが、放射線壊死を1例に認め摘出術を施行した。以下に代表症例を提示する。

(症例) 36歳、女性。

2003年8月22日、右乳がんに対し腫瘍摘出術を他院にて施行され、経過観察されていたが、2004年8月ごろより言葉がうまく出ない症状を認め、頭部Gadolinium-enhanced MRI (Gd-MRI) にて左側頭葉に単発の転移性脳腫瘍 (直径32mm) を疑う病変を認め (Fig. 2)、同年9

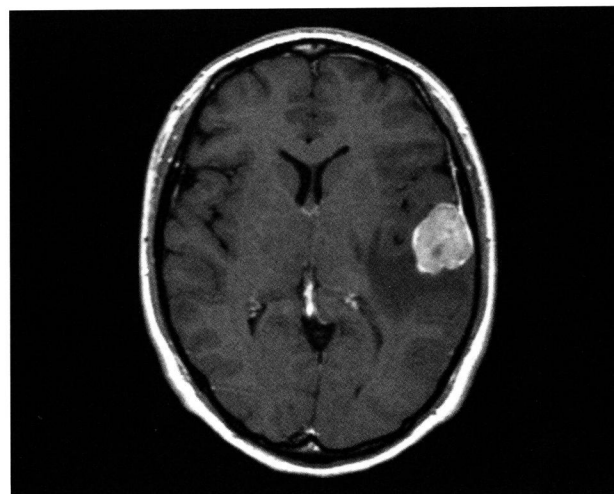


Fig. 2 Gd-MRI (術前): 左側頭部に最大径32mmの単発性腫瘍性病変を認めた

考 察

月18日、腫瘍摘出術を施行した。腫瘍は全摘出され、また病理学的にも乳癌の脳転移と診断し、症状も改善したため、同年10月24日、自宅退院となった。外来で経過観察中Gd-MRIにて腫瘍摘出腔より再発病変を認め (Fig. 3)、2005年1月21日、第一回目のGKRSを施行した。その後左側頭部に新病変を認め (Fig. 4)、第二回目の

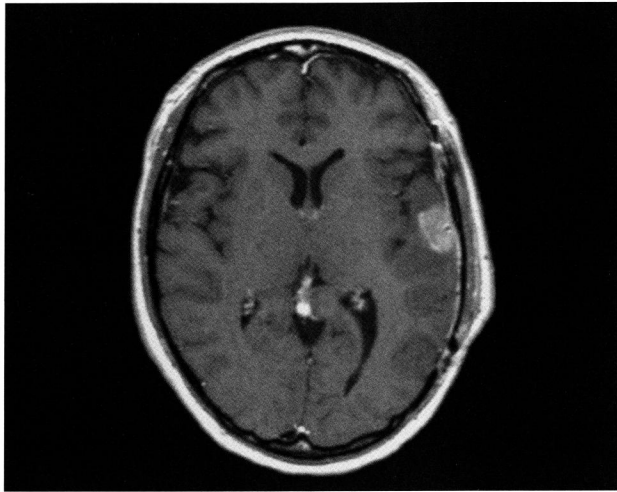


Fig. 3 Gd-MRI (術後4ヶ月、1st GKRS前): 腫瘍摘出腔より再発を認めた

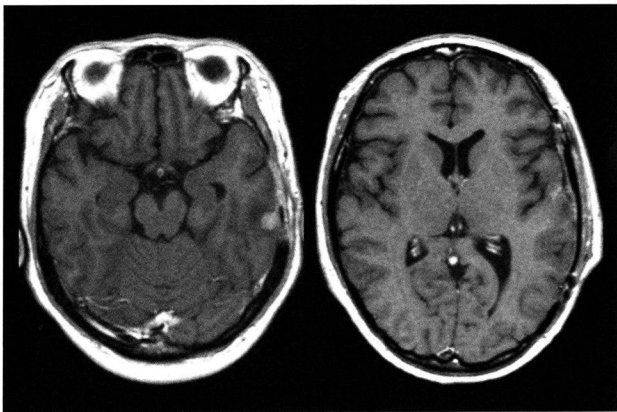


Fig. 4 Gd-MRI (術後7ヶ月、2nd GKRS前): 左側頭部に新病変を認めたが、第一回目のGKRS施行部位に再発は認めなかった

GKRSを同年4月1日に施行した。第一回目のGKRS照射部位の再発は認めなかった。その後はADLの低下もなく、独歩にて外来通院中である。

転移性脳腫瘍の治療では、転移個数と腫瘍の大きさで治療方法が大きく異なり、単発病変と多発病変とを分けて治療方針を立てる必要がある。

単発病変に対しては、今回我々が対象としたのは、直径3cm以上の病変を有する症例で摘出術後の後療法についてコンセンサスが得られていないものである。

現在までに全脳照射 vs. 腫瘍摘出術+全脳照射に関して、3つの比較試験が報告されている。

1990年にPatchellら¹⁾は単発の転移性脳腫瘍に対して全脳照射単独群 (36Gy/12fr) と腫瘍摘出術+全脳照射群との48例のランダム化比較試験を実施した。その結果、mean survival time (MST) は腫瘍摘出術+全脳照射群の40週に対して、全脳照射群では15週と統計学的に有意に腫瘍摘出術+全脳照射群におけるMSTの延長が認められた。また、局所再発割合とKarnofsky performance status (KPS) においても腫瘍摘出術+全脳照射群で優っていたと報告した。また1993年にVectra²⁾も全脳照射 vs. 腫瘍摘出術+全脳照射の63例のランダム化比較試験の結果を報告している。それによると前者のMST 6ヶ月に対して後者のMSTは10ヶ月と生存期間で有意に腫瘍摘出術+全脳照射が上回っていた。特にPatchell、Vectra両者とも原疾患がコントロールされている場合の腫瘍摘出術+全脳照射群のMSTの延長が顕著であったと報告している。それに対してMintz³⁾らが同じ対象に対して1998年に報告しているランダム化比較試験では、MSTが全脳照射単独群5.6ヶ月、腫瘍摘出術+全脳照射群6.3ヶ月と有意差を認めなかったと報告している。ただし、この試験では対象集団のKPSが低かったことと原疾患がコントロールされていない患者が多数含まれていたことが原因と考えられる (Table 2)。

Author	Case	MST
1990 Patchell	48例	A : 15 w B : 40 w
1993 Vecht	63例	A : 6 m B : 10 m
1998 Mintz	84例	A : 5.6 m B : 6.3 m

MST: mean survival time, w: week, m: month

Table 2 単発病変の全脳照射 (A) vs. 腫瘍摘出術+全脳照射 (B)

また、腫瘍摘出術単独 vs. 腫瘍摘出術＋全脳照射 (50.4Gy) の比較試験がPatchellら⁴⁾ によって1998年に報告されている。この比較試験では全生存期間に有意差は見られず、腫瘍摘出術＋全脳照射群での脳内のfailureが18%に対して腫瘍摘出術単独では70%と高かった (Table 3) とされている。

Author	Case	MST	脳内failure
1998 Patchell	95例	A:] n.s. B:]	70% 18%

MST: mean survival time

Table 3 単発病変の腫瘍摘出術 (A) vs. 腫瘍摘出術＋全脳照射 (B)

以上4つのランダム化比較試験結果を考慮すると現在の単発の転移性脳腫瘍に対する標準治療は、現疾患がコントロールされている場合、脳腫瘍摘出術＋全脳照射と考えられる。ただし、直径が3cm未満の病変に対しては、手術を行うか定位放射線治療を行うかはそれぞれの施設の方針によって決定されているのが現状である。

O'Neillら⁵⁾ によるとMayo Clinicでは直径35mm以下の単発の転移性脳腫瘍に対して腫瘍摘出術＋全脳照射74例と、定位放射線治療＋全脳照射24例の両群をretrospectiveに解析し、頭蓋内の再発がそれぞれ30%、29%で1年生存率に差がなかったと報告している。このような報告や現在では、より低侵襲な定位放射線照射が急速に普及している現状を踏まえると、腫瘍直径3cm未満の場合には、その施設で利用可能であれば定位放射線照射を第一選択とすべきとの考えが多い。

多発性病変の場合、明らかでない微小転移があると考えられ、そのような画像上明らかではない病変も含め全脳照射が選択される場合が多い。しかし、Sneedら⁶⁾ は単発＋多発性脳腫瘍で定位放射線照射単独62例と定位放射線照射＋全脳照射43例のretrospectiveな比較試験を実施した結果、治療1年後の段階では非再発生存割合が定位単独群の28%に対して、定位＋全脳群の69%と、有意に定位単独群での再発が多かったが、SRTを行うことによって、MSTは定位単独群11.3ヶ月、定位＋全脳群11.1ヶ月と差がなかったと報告している。このような結果を踏まえると、多発性転移がある場合であっても、腫瘍直径3cm以上で放置すると致死的になる病変や局所症状がある病変が手術で摘出され、3cm未満の残存病変に対し

て定位放射線治療のみを行い、再発時には単発例と同様にsalvage radiation therapyを行うことで、全脳照射と同様の有効性が得られる可能性があるとして述べている (Table 4)。

1999年 Sneed

A 定位放射線照射単独	: 62例
B 定位放射線照射＋全脳照射	: 43例
→ 非再発生存 : A ; 28% B ; 69%	
→ Salvage Radiation Therapy MST : A ; 11.3 m B ; 11.1 m 変化なし	

*MST: mean survival time, m: month

Table 4 多発性病変の定位放射線照射単独と定位放射線照射＋全脳照射

以上のような報告を基に、現在JCOGで計画中の転移性脳腫瘍治療の臨床試験フローチャートを提示する (Fig. 5)。

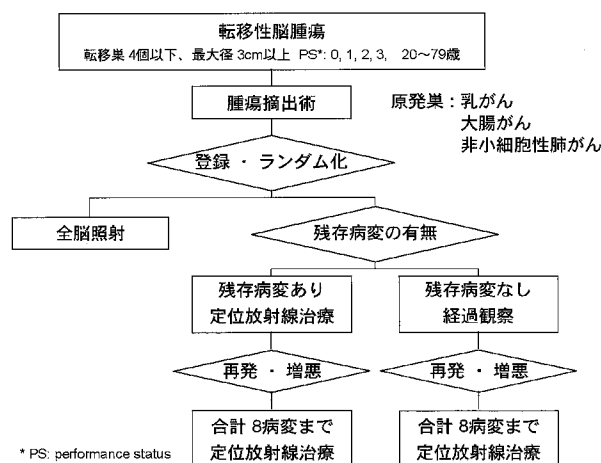


Fig. 5 Japan Clinical Oncology Group (JCOG) protocol

当院で今回行われた腫瘍摘出術＋定位放射線照射 (GKRS) の現段階での治療成績は、現在生存中の患者も含め平均観察期間が13.6ヶ月との結果を得ることができ、現在の標準治療と考えられている腫瘍摘出術＋全脳照射の治療成績と比較しても遜色のない結果が得られているものと考えられた。また全脳照射では、特に遅発性

文 献

の有害事象が問題となるが、具体的には白質脳症や脳萎縮とそれに伴う認知障害、放射線性壊死、正常圧水頭症、神経内分泌異常などがあげられる。特に、認知障害が問題となり、DeAngelisら⁷⁾の報告では、総線量30 Gy以上の全脳照射を受けた患者では、3-36ヶ月の間に、約11%に知的障害の進行を認めたとしている。またUekiら⁸⁾は単発性転移性脳腫瘍に対して全脳照射を行った28例中7例(18.4%)に認知症が認められたと報告している。今回検討した症例では定位放射線照射に伴う認知障害を認めず、治療に伴う著しいADLの低下も認めなかった。

以上より、腫瘍摘出術+定位放射線治療は平均生存期間の成績だけでなく、標準治療と比べても、より低侵襲でQOLを低下させる認知障害などの有害事象が少ないことが期待され、今後のJCOGでのランダム化比較試験の結果が待たれるところである。

結 語

- ①直径3cm以上の転移性脳腫瘍に対し、腫瘍摘出術+GKRSを用いたSRTの治療成績を報告した。
- ②現在生存中の患者も含め、平均生存期間は13.6ヶ月であり良好な結果が得られている。
- ③今後JCOGにおいて、腫瘍摘出術+全脳照射と腫瘍摘出術+SRTとのランダム化比較試験が行われ、わが国における標準治療のエビデンスが得られるものと思われる。

- 1) Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med*, 1990; 322: 494-500.
- 2) Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al: Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol*, 1993; 33: 583-590.
- 3) Mintz AP, Cairncross JG: Treatment of a single brain metastasis: the role of radiation following surgical resection [editorial; comment]. *JAMA*, 1998; 280: 1527-1529.
- 4) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al: Postoperative radiotherapy in the treatment of single brain metastases to the brain. *JAMA*, 1998; 280: 1485-1489.
- 5) O'Neill BP, Iturria NJ, Link MJ, et al: A comparison of surgical resection and stereotactic radiosurgery in the treatment of solitary brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003; 55: 1169-1176.
- 6) Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM, et al: Radiosurgery for brain metastases: Is whole brain radiotherapy necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999; 43: 549-558.
- 7) DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB: Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology*, 1989; 39: 789-796.
- 8) Ueki K, Matsutani M, Nakamura O, et al: Comparison of whole brain radiation therapy and locally limited radiation therapy in the treatment of solitary brain metastases from non-small cell lung cancer. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 1996; 36: 364-369.