



Title	肺小細胞癌脳転移に対する放射線療法-適正制御線量の検討-
Author(s)	野本, 靖史; 宮本, 忠昭; 安川, 朋久 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1998, 58(5), p. 226-234
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15501
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

肺小細胞癌脳転移に対する放射線療法 －適正制御線量の検討－

野本 靖史¹⁾ 宮本 忠昭²⁾ 安川 朋久¹⁾
青柳 壽行¹⁾ 岡 邦行³⁾ 山口 豊¹⁾

1)千葉大学医学部肺癌研究施設外科 2)放射線医学総合研究所重粒子治療センター治療・診断部
3)水戸済生会総合病院病理

Radiotherapy in the Treatment of Brain Metastasis from Small Cell Lung Carcinoma: Study on appropriately controlled dose

Yasushi Nomoto¹⁾, Tadaaki Miyamoto²⁾,
Tomohisa Yasukawa¹⁾, Hisayuki Aoyagi¹⁾,
Kuniyuki Oka³⁾ and Yutaka Yamaguchi¹⁾

Fifty-two brain metastatic lesions occurring in 20 patients with small cell lung carcinoma (SCLC) were irradiated, and then the relationship between tumor size, dose and control was clinically and histopathologically studied. Lesions of 8 mm in diameter and those of 10 mm in diameter were determined to be controllable by irradiation at about 38 Gy and 42 Gy, respectively. According to size-dependent curative minimum doses, the lesions could be divided by the 10 Gy/5fr/wk method into controlled and non-controlled groups with the curve expressed as dose (Gy) = 15.27 log₁₀ [tumor volume (mm³)] + 0.6. Based on these results, tumors of 2 mm and 3 mm in diameter were estimated to be controllable at 14 and 20 Gy, respectively. Thus prophylactic cranial irradiation (PCI) in the treatment of SCLC was thought to be not always necessary if early treatment of small metastatic lesions, detected by Gd-DTPA-enhanced MRI could be achieved. The optimal interval between follow-up examinations was thought to be 1 month during the first two years after the diagnosis of SCLC, and then 3 months after that. In addition, the omission of PCI can save many patients who do not actually require PCI from suffering its adverse effects.

Research Code No. : 604

Key words : Small cell lung carcinoma, Brain metastasis, Radiotherapy, Radiation dose

Received Jul. 2, 1997; revision accepted Jan. 23, 1998

- 1) Department of Surgery, Institute of Pulmonary Cancer Research, Chiba University School of Medicine
- 2) National Institute of Radiological Sciences
- 3) Department of Pathology, Mito-saiseikai General Hospital

はじめに

近年わが国における肺癌の罹患率・死亡率は増加の一途にあり、1993年ついに胃癌を抜いてわが国の男性の癌の部位別死者数で第1位となり¹⁾、その診断・治療方法は社会的問題となっている。なかでも肺小細胞癌は、増殖・進展が急速なこと、早期から広範な血行性・リンパ行性転移を来しやすく診断確定時には既に手術療法・放射線療法などの局所療法の適応を超えた進展期症例が多いこと、また、化学療法・放射線療法に対する感受性が高いことなど、他の組織型の肺癌と比較して生物学的・臨床的に大きく異なる特徴を有しており、その治療法は全身療法である化学療法が主体となっている。

近年では強力な多剤併用療法・集学的治療の導入により治療成績は向上し、そのコンセンサスとして、1981年のIASLC主催のワークショップでの治療成績の"State of the Art"では限局型(LD)の中間生存期間(MST)は14カ月、拡大型(ED)は7カ月、LDの3年生存率は15~20%と示された²⁾。その後現在まで、ED症例では際立った治療成績の向上は見られないが、LD症例では3年生存率で40%以上と向上し、5年生存率についても言及できる時代となった³⁾。1981年以降のLD症例における進歩は、主に胸部照射法の改善と多剤化学療法の組み合わせ、また、予防的脳照射(prophylactic cranial irradiation: PCI)の導入によると考えられる。PCIは、明らかに脳転移の発症を減らすため、多くの臨床トライアルに積極的に導入された。しかし、近年、特に長期生存症例においてPCIによる晩発性放射線脳障害の深刻な影響⁴⁾が問題となり、厳しい評価が下されるようになった⁵⁾。これに対する方策として、PCIの対象をLD症例でしかも完全寛解例に絞るなど適応を厳しくすること、脳障害を減らすため最低有効線量を明らかにすることなどが試されている。一方、英国のHardy等⁶⁾は、3カ月毎のCT撮影により対象症例を効果的に選択し、早期診断・早期照射により局所制御の向上を目指す臨床研究を行った。これは、PCIに代わる新たな治療法の開発を目的とした研究であったが、有意な局所制御の向上は得られなかった。しかし、われわれは、造影CTと比較してGd-DTPA造影MRIが肺小細胞癌の微小脳転移

巣の診断にきわめて有効なことを報告してきた⁷⁾。

今回われわれは造影MRIにて診断した脳転移を有する肺小細胞癌20例に対し、脳照射後の病巣の反応を追跡し、再発および制御を明らかにした。また、死亡例に対しては剖検時に脳転移病巣をMRI所見と照合し部位を特定した後、各病巣の照射後の効果を病理学的に評価した。これにより、転移腫瘍サイズと放射線の制御線量の関係を明らかにすることができた。当研究の結果は、PCIなど肺小細胞癌の脳転移に対する治療が当面する諸問題の解決に有用な情報を提供することになると考えられた。

対象および方法

1984年1月から1993年6月までに放射線医学総合研究所にて治療を行った肺小細胞癌症例88例(初回治療、再発による紹介を含む)のなかで頭部MRIまたは/およびCTにて脳転移を確認し、頭部放射線療法を行った21例中照射効果を検討できた20例を対象とした。症例の内訳(Table 1)は男性15例、女性5例。平均年齢は63.1歳であった。組織亜型はintermediate type 8例、oat cell type 8例、combined type 1例、不詳3例であった。脳転移発見時の個々の症例の転移病巣の最大腫瘍径は8mm~48mm、平均19.3mmであった。

これらの症例に対し、10MeVリニアックX線装置を用い脳転移病巣に対する照射を行った。照射方法は、全脳照射の場合は左右対向2門、局所照射では左右または直交2門を原則とした。線量分割法は、1日1回で週5回分割法を

基本とした。全脳照射の場合、照射線量は初めの1週間は0.9Gy/回より漸増し、第2週より2.0Gy/回にて照射した。20例中17例に対し、37~49.5Gy、平均40.9Gyの全脳照射が行われ、その内12例は局所に絞って追加照射がなされた。残りの3名では、1名に53.8Gy、2名に60Gyの局所照射のみが行われた。20例の照射線量は38~60Gy(TDF64~98)であった。なお、脳転移に対する治療は放射線照射のみで化学療法・免疫療法は併用しなかった。治療終了後は初め1カ月毎に、6カ月経過後は3カ月毎に造影MRIまたは造影CTにて死亡時まで、生存例においては1996年4月まで観察を行い、個々の脳転移病巣の再発の有無と期間、死因、また、剖検を行い得た症例では病理組織学的に治療効果を判定した。

観察終了後、20症例52病巣について病巣の体積と照射線量および制御について検討した。腫瘍体積はCTあるいはMRI画像上で最大割面における長径と短径を計測し、腫瘍の体積を球体として次の計算式にて近似し求めた。

$$\text{腫瘍体積} = 4/3\pi \left((\text{長径} + \text{短径})/4 \right)^3$$

また、剖検した8症例に対しては、脳組織をホルマリン固定したあと、MRIの写真と照合させながらスライスして病巣を特定し、病理標本を作製して鏡検に供した。

臨床的治療効果の判定には造影MRI写真を用い、肺癌取扱い規約⁸⁾に基づき、また、剖検例の組織学的効果判定には大星・下里による判定基準⁹⁾を用いた。制御については治療効果判定に基づき個々の病巣について判定した。生存率の計算にはKaplan-Meier法を用いた。

Table 1 Cases irradiated for brain metastasis from small cell carcinoma of the lung

case	age	sex	cell type	max. tumor diameter (mm)	radiation dose Gy (TDF)		brain			
					whole brain	local	response	recurrence	outcome	autopsy
M.E.	72	F	oat cell	28	—	60 (98)	PR	—	D4*	○
G.T.	72	M	intermediate	13	38 (64)	←	CR	—	D4	○
I.S.	61	M	intermediate	9	40.3 (65)	56.3 (90)	CR	—	D4	
M.M.-1	57	M	?	8	40 (65)	50 (82)	CR	—	alive	
M.T.	70	M	intermed/oat	18	—	60 (98)	PR	—	D1	
J.Y.	76	M	oat cell	12	40 (65)	54 (87)	PR	—	D1	
K.S.	49	F	oat cell	10	40 (65)	←	CR	—	D1,3	
K.K.	65	M	oat cell	14	40 (65)	←	CR	—	D3	
H.K.	65	F	?	15	—	53.8 (87)	CR	—	D3	
U.O.	77	M	intermediate	17	43 (67)	52 (85)	CR	+	D2	○
K.H.	47	M	intermediate	15	37 (63)	56.8 (91)	CR	+	D2	○
R.I.	55	M	intermediate	30	34 (61)	56.2 (90)	CR	—	D3	○
S.K.	70	M	intermediate	28	41.4 (66)	57.4 (92)	CR	+	D2	○
I.N.	52	M	oat cell	18	40 (65)	58 (94)	CR	+	D2	
M.F.	58	M	oat cell	15	43.2 (67)	55.2 (89)	PR	+	D3	○
Y.I.	60	F	intermediate	25	41.4 (66)	57.4 (92)	CR	—	D4	
S.H.	67	F	intermediate	48	41.4 (66)	57.4 (92)	PR	—	D1	
M.M.-2	57	M	?	23	45 (68)	57 (92)	PR	+	D2	
T.F.	60	M	oat cell	38	49.5 (81)	←	PR	+	D2	○
H.M.	72	M	oat cell	10	40.5 (65)	←	PR	+	D2	

*: D: death D1: primary D2: brain D3: distant meta D4: others

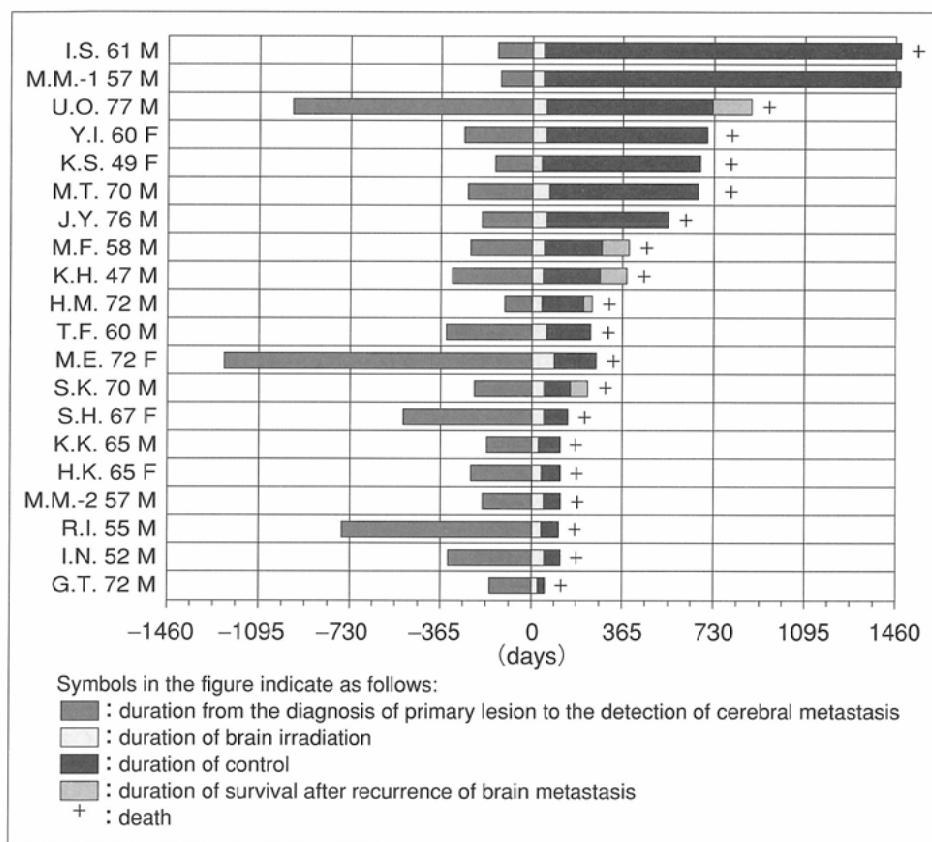


Fig.1 Entire clinical courses

結 果

全症例の診断から治療後の経過をFig.1に示した。これによると、原発巣が確認されてから脳転移が確認されるまで114日から1,241日、平均354日であったが、200日前後で脳転移が出現する頻度が高かった。これを、累積転移出現率で見ると、中間(50%)確認期間は8カ月であり、1年以内に脳転移全体の80%が出現していた(Fig.2)。放射線療法の

奏効率はCR 60%(12/20)、PR 40%(8/20)でCR + PRは100%であった(Table 1)。脳照射後、12例では57~1487日、平均522日の観察が可能であり、この期間内には再発を認めなかった。一方、再発を認めた8例での再発までの期間は118日~379日、平均246日であった。

照射後の脳転移巣の累積再発曲線をKaplan-Meier法で求めてFig.3に示した。これによると再発は1年以内に46.3%が発生し、それ以後の再発は認められなかった。

全症例の生存曲線(Fig.4)をみると頭部照射開始後の1年生存率は40.9%、3年生存率は14.6%、中間生存期間は11カ月であった。最長生存例の2例は頭部放射線照射開始後22カ月の時点で2例とも原発巣の再発にて死亡したが、死亡時脳転移の再発は認めなかった。

全症例20例のうち死亡例は19例で調査終了時生存例は1例であった。死因の内訳(Table 1)は癌死15例(脳転移再発:7例、原発再発:4例、他部位への転移:4例)、非癌死4例(呼吸不全:2例、晩発性放射線脳障害:1例、消化管出血:1例)であった。死亡例19例のうち11例では脳の局所再発が認められなかたが、8例は局所再発し、うち2例は癌性髄膜炎で照射後2カ月以内の早期に死亡した。

次に剖検症例を提示する。

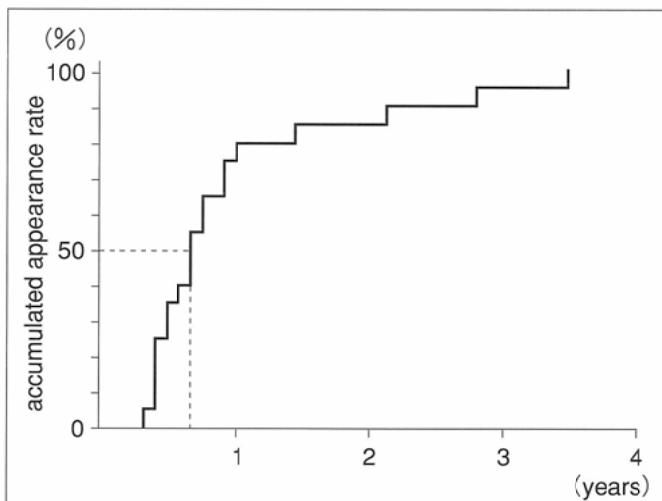


Fig.2 Duration from the diagnosis of primary lesion to the detection of cerebral metastasis

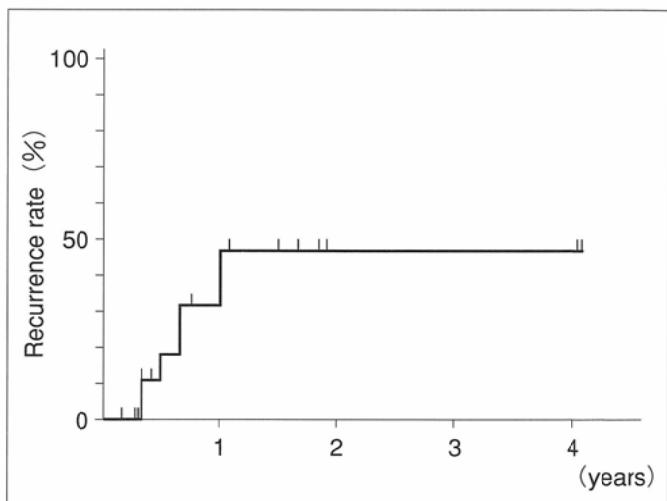


Fig.3 Recurrence curve after irradiation of brain metastatic lesions from small cell carcinoma of the lung

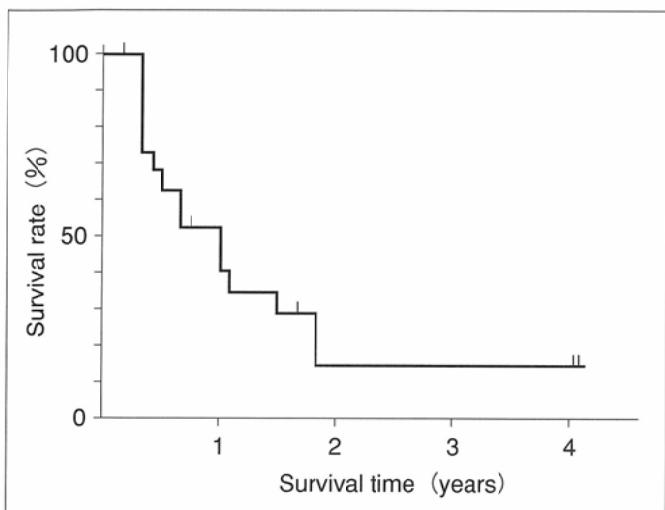


Fig.4 Survival curve in case with brain metastasis from small cell carcinoma of the lung

症例：Fig.5上段のような多発転移に対し全脳照射41.4Gy(TDF 66)，頭頂葉の直径28mmの腫瘍に対して57.4Gy(TDF92)照射したところ，中段のごとく腫瘍は消失しCRとなった。しかし，3カ月後下段のごとく初回に41.4Gy照射された直径12mm以上の病巣より再発を来たし，12mm以下の転移巣および頭頂葉の57.4Gy照射された直径28mmの腫瘍は制御されていた。

このようにして20症例全52病巣の個々の照射効果と再発について見ると(Table 2)，照射後4週の時点でCRを示した病巣は38病巣，PRであった病巣は13病巣，NCであった病巣は1病巣であった。最終的にはCRを示した病巣は32病巣，PRであった病巣は8病巣，NCであった病巣は1病巣，当初CRあるいはPRを示したもの再発した病巣は11病巣であった。これらの病巣を剖検例で組織反応と比較するとCRでは組織分類ではGrade IIIが1病巣，Grade IVが4病巣，全く腫瘍細胞が見つかず消失したと思われる変化が7病巣であり，全てGrade III以上を示した。PRでは3病巣がGrade III以上を示したが，1病巣ではGrade Iであった。また，NCの1病巣はGrade Iであった。一方，再発例はすべてII b以下であった。以上よりGrade III以上を組織学的に治癒と判定した。非剖検例の場合は，今回の検討ではFig.3の結果に基づいた12カ月にさらに6カ月の観察期間を加えて，画像上18カ月以上CRを示し続けた病巣またはPRでも再増殖を認めなかつた病巣を腫瘍制御と判断した。

さらに腫瘍体積と照射線量および制御との関係についてグラフに示した(Fig.6)。すなわち，横軸には腫瘍の体積を常用対数でとり，縦軸には照射された線量をとっている。横軸には腫瘍体積に対応する球としての直径も並記した。病理組織学的にGrade III以上，または，画像上18カ月以上CR/PRを示し続けた病巣を腫瘍制御と判定し，○で示した。一方，病理組織学的にGrade II以下あるいは画像上経過観察中再発または再増殖を来たした病巣を非制御と判定し●で示した。腫瘍の大きさと制御可能な照射線量の関連につ

いては，直径10mm以下の病巣では40.5Gyの線量で制御されていたが，直径12mmを超えるとこの線量では再発例が認められた。しかし，50Gy以上の線量では制御されていた。直径20mm以上の病巣は49.5Gyの線量では再発を来していた。

腫瘍体積100mm³から10,000mm³の間で腫瘍制御群(○)と非制御群(●)とを2群に分ける境界線を判別分析により統計学的に求めた。その結果，2群は照射線量(Gy)= $15.27 \log_{10}(\text{腫瘍体積}(\text{mm}^3)) - 0.5$ の曲線(破線)で分割可能であった。この群別では制御群を制御と予測する確率は0.84，非制御と誤予測する確率は0.16である。また，非制御群を非制御と予測する確率は0.769，制御と誤予測する確率は0.231である。照射線量を上げる，つまりこの曲線を上方にスライドさせていく，照射線量(Gy)= $15.27 \log_{10}(\text{腫瘍体積}(\text{mm}^3)) + 0.6$ (実線)とすると非制御群を制御と誤予測する確率が0となった。このグラフ上では実線より上の線量を照射をすれば100%の腫瘍制御が得られることになる。ちなみに直径8mmの腫瘍では最低38Gyより多い線量が必要であり，直径12mmでは47Gy以上，直径20mmでは57Gy以上の線量が必要となる。

考 案

生物学的特異性を持つ肺小細胞癌は強力な化学療法や集学的治療の進歩によって延命効果が得られたが，長期の生存例が出現するにつれ，脳転移の出現頻度が増加してきた。肺小細胞癌の脳転移は，臨床的に診断されるのは20～30%¹⁰⁾であるが，剖検例では40～50%に証明される^{11),12)}。また累積転移率でみると，2年までに40～50%^{12),13)}，2年を越えると80%に達するとの報告もあり¹¹⁾，肺癌の各組織型の中で最も脳転移の頻度が高い¹⁴⁾。進行期別ではED症例の診断時の脳転移率は10%以下と比較的低いが，臨床経過とともに累積転移率は増加して2年では50%に達する。また，LD症例では2年で30%に達するとされる¹²⁾。肺小細胞癌の診断から脳転移診断までの期間を今回検討症例の場合でみると，80%が診断後1年内に発見されていることがわかった(Fig.2)。

脳転移を来たした症例の無治療群ではきわめて予後不良で，平均生存期間は2～4カ月^{15),16)}であるとされる。脳転移巣の治療の第一選択は放射線療法^{17),18)}で，奏功率は高く，放射線療法を行うことで予後は6～8カ月に延長する^{14),19),20)}と言われている。また，脳転移発症予防を目的として予防的脳照射(PCI)も試みられている。

今回の検討症例は全例が脳転移診断後に治療的脳照射を受け，PCIは施行されていない。照射後の予後は，Fig.4に示すように，中間生存期間(MST)で11カ月と非照射症例に比較して延長していた。長期生存例では，4年目に晩発性放射線脳障害により死亡した症例と現役のタクシー運転手を統けている5年以上生存例がいる。

当研究では，全症例の脳転移に対して造影MRIと造影CT

で診断し、照射後も同方法で定期的に追跡し、経時的に再発の有無を観察した。この結果に基づいて肺小細胞癌の脳転移腫瘍に対する放射線の制御線量を腫瘍サイズ別に明らかにした。転移巣の制御の判定には、2つの方法を採用した。第1の方法は、照射後の脳転移巣を造影MRIで追跡し再発例に対してKaplan-Meier法を用いて累積再発率曲線(Fig.2)を求めた。全ての再発は1年内に認められた。しかし、症例数が少ないと考慮して、Fig.6に示した個々の脳転移腫瘍の局所制御の判定は18カ月再発のないこと(18

カ月以上制御)を以て行った。第2の方法は、剖検脳組織から得られた照射後の転移病巣の病理反応の結果を解析した。20症例の中8症例が剖検され、剖検脳を対象に、MRI画像を参照して個々の転移病巣を特定し、照射後の組織学的効果を大星・下里分類⁹⁾により判定した。再発例は全てGrade II以下であった。一方、CR例は、全てGrade III以上の反応を示した。この結果に基づき病理組織学的にGrade III以上を示す反応を治癒=制御とした。大星・下里分類と治癒と局所治癒との関係については子宮頸癌の放射線治療後の局

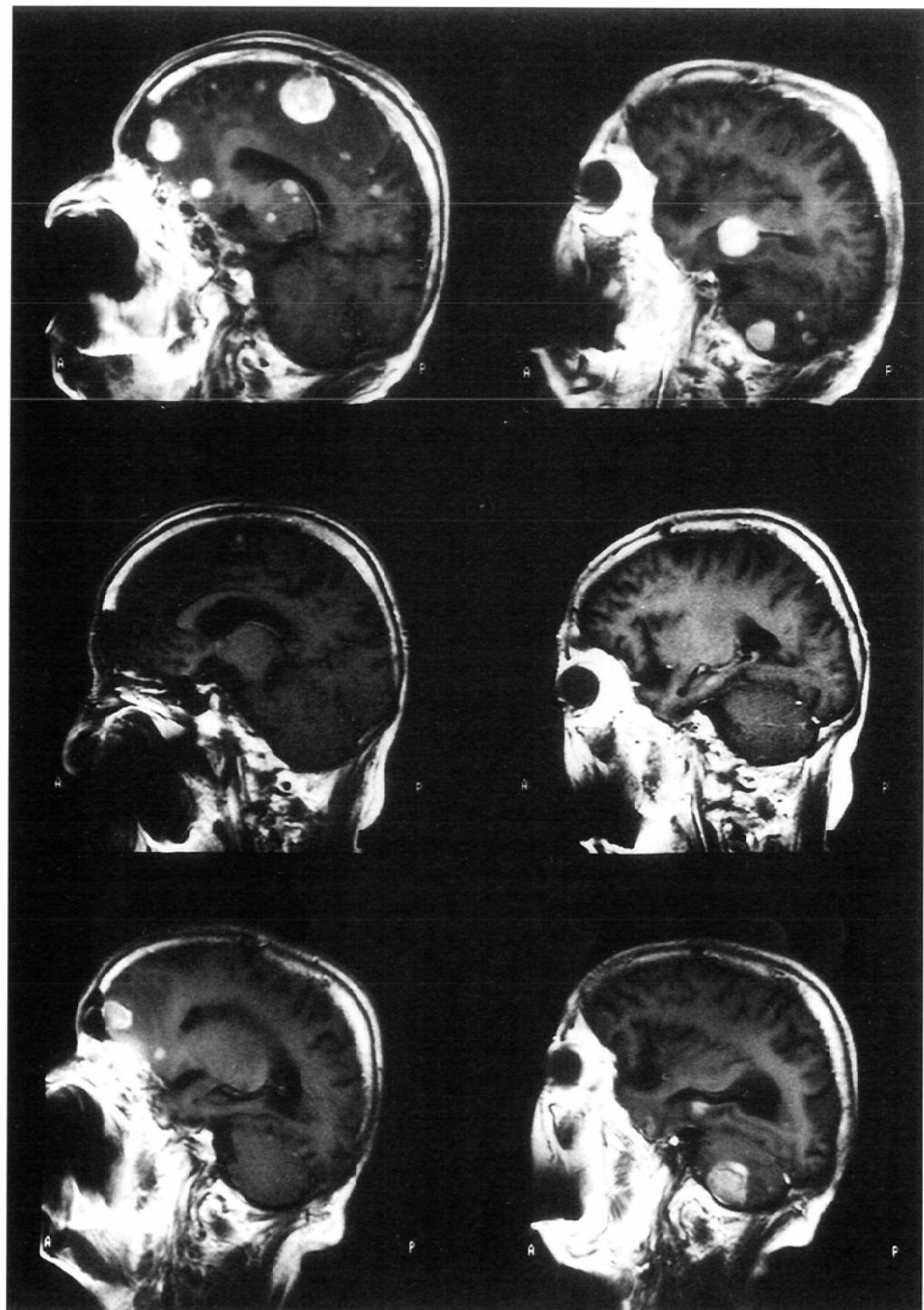


Fig.5 Case: S. K., 70 years old, male

Upper column: Multiple brain metastatic lesions from small cell carcinoma of the lung are observed.

Middle column: Whole-brain irradiation at 41.4Gy; the tumor of 28 mm diameter in the parietal lobe was irradiated at 57.4Gy. Tumors were eliminated after irradiation, and the therapeutic efficacy was evaluated as CR.

Lower column: After three months, tumors of 12 mm diameter or larger, irradiated at 41.4Gy, recurred, while the tumor of 28 mm diameter was controlled by irradiation at 57.4Gy.

Table 2 Radiation Effect

Case	Diameter (mm)		Tumor Volume (mm ³)	Radiation Dose (Gy)	Control Term (Mo)	Response		Pathological Grade*
	Long Axis	Short Axis				Initial	Final	
S.H.	48	48	57876	57.4	5	PR	recurrence	
T.F.	38	30	20569	49.5	7.6	PR	recurrence	IIa
T.F.	30	28	12764	49.5	7.6	PR	recurrence	IIa
S.K.	28	28	11488	57.4	5.9	CR	CR	IV
M.E.	28	24	9198	60	8.5	PR	PR	I
R.I.	30	22	9198	56.2	3.7	PR	PR	IV
G.T.	25	25	8177	38	1.9	NC	NC	I
S.K.	25	25	8177	41.4	5.9	CR	recurrence	IIb
Y.I.	25	25	8177	57.4	20	CR	CR	
T.F.	25	25	8177	49.5	7.6	PR	recurrence	IIa
Y.I.	23	23	6367	57.4	20	CR	CR	
S.K.	25	20	5961	41.4	5.9	CR	recurrence	IIb
T.F.	21	21	4847	49.5	7.6	PR	recurrence	IIa
S.K.	20	20	4187	41.4	5.9	CR	recurrence	IIa
M.M.-2	23	16	3880	57	4	PR	PR	
I.N.	18	18	3052	58	3.9	CR	CR	
U.O.	17	17	2571	52	11.6	CR	CR	
M.E.	17	16	2351	60	8.5	PR	PR	III
M.T.	18	15	2351	60	22.3	PR	PR	
T.F.	17	15	2144	49.5	7.6	CR	recurrence	I
H.K.	15	15	1766	53.8	3.9	CR	CR	
M.F.	15	15	1766	55.2	12.6	PR	PR	IV
K.H.	15	15	1766	56.8	12.5	CR	CR	IV
M.E.	16	12	1436	60	8.5	CR	CR	×
K.K.	14	12	1150	40	4	CR	CR	
M.E.	12	12	904	60	8.5	CR	CR	×
J.Y.	12	12	904	54	18.3	CR	CR	
S.K.	12	12	904	41.4	5.9	CR	CR	III
M.F.	12	12	904	43.2	12.6	CR	recurrence	IIa
M.M.-2	12	12	904	45	4	PR	PR	
T.F.	12	12	904	49.5	7.6	CR	CR	×
S.K.	12	11	796	41.4	5.9	CR	recurrence	I
I.S.	9	9	382	56.3	49.4	CR	CR	
H.M.	9	9	382	40.5	7.7	CR	CR	
T.F.	10	8	382	49.5	7.6	CR	CR	×
K.S.	10	7	321	40	22.5	CR	CR	
G.T.	8	8	268	38	1.9	CR	CR	×
S.K.	8	8	268	41.4	5.9	CR	CR	IV
H.M.	10	6	268	40.5	7.7	PR	PR	
M.M.-1	8	7	221	50	49.3	CR	CR	
K.K.	8	7	221	40	4	CR	CR	
G.T.	7	7	180	38	1.9	CR	CR	×
K.S.	7	6	144	40	22.5	CR	CR	
H.M.	8	5	144	40.5	7.7	CR	CR	
J.Y.	6	6	113	40	18.3	CR	CR	
G.T.	5	5	65	38	1.9	CR	CR	×
K.K.	5	5	65	40	4	CR	CR	
M.F.	5	5	65	43.2	12.6	CR	CR	IV
M.M.-2	5	5	65	45	4	CR	CR	
M.M.-2	5	5	65	45	4	CR	CR	
H.M.	5	5	65	40.5	7.7	CR	CR	
K.S.	5	4	48	40	22.5	CR	CR	

*: Oboshi-Shimosato classification⁹⁾, × was not found lesion by autopsy

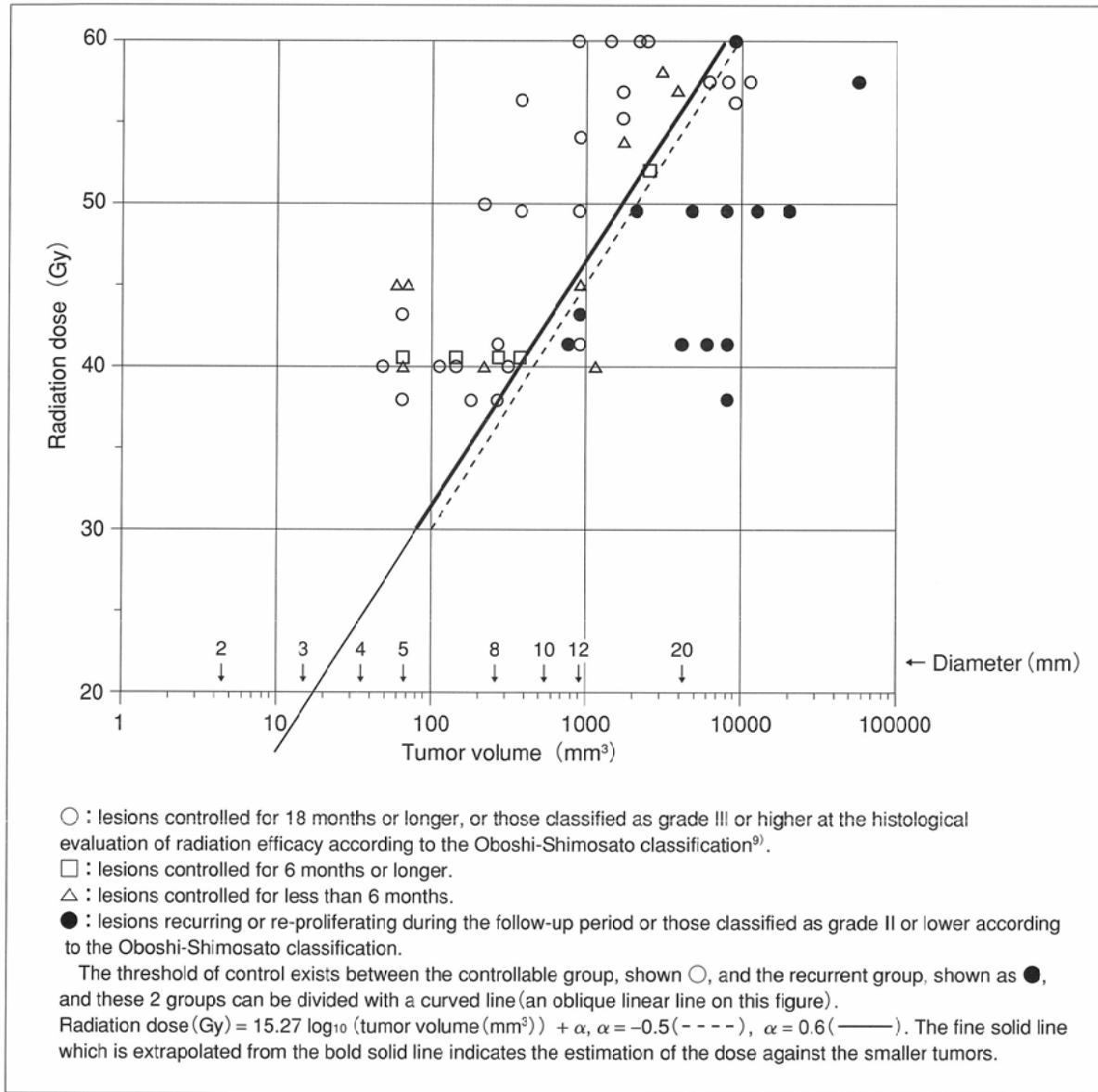


Fig.6 Relationships among tumor volumes, radiation doses, and states of control

The horizontal and vertical lines indicate logarithms of tumor volumes and doses irradiated, respectively. Diameters corresponding tumor volumes are also shown as spheres in parallel to the transverse axis. The condition showing no cell growth is defined as "control" in both CR and PR cases.

所治癒判定に用いられ、Grade III以上を示す病巣を以て治癒と判定されている²¹⁾。

Fig.6に示された結果は、この2つの治癒判定法により20症例52病巣を解析した結果である。点線は制御および非制御腫瘍に対するサイズと線量の関係を統計学的に判別分析によって得られた腫瘍サイズ別判別曲線である。一方、実線で示した曲線は臨床上の実用性を重視し、再発ありを再発なしと判別する可能性を0にした場合に得られるサイズ依存性最低腫瘍治癒線量を示している。特に、造影MRIで実測された対象とした直径5mmから直径30mmまでのサイズの転移巣に対しては信頼度が高いと思われる。肺小細胞癌の診断、治療中に発見されたそれぞれのサイズの脳転移巣に対応した線量をこの図の実線から選んで照射するなら

ば腫瘍は治癒することを示している。

脳照射による脳転移腫瘍の早期反応は、Mira等²²⁾による31症例に対して毎日3Gyで30Gy/2週の全脳照射が行われた結果、CRが45% (14/31)、PRが45% (14/31)、NCが10% (3/31)であったとされる。また、Kristjansen⁵⁾は7施設からの272症例をまとめ、CR44%、PR26%で併せて74%と報告している。この検討では報告施設間の対象症例および分割線量は一定していない。また、2施設からの報告より化療後の症例の脳転移に対する照射のレスポンスが低下することが示された。当研究では20症例の内17症例に全脳照射が、3症例のみに部分照射が行われた。連日2Gyを基準として総線量で38~60Gyが照射された。全ての症例で原発巣治療時の化学療法が先行している。レスポンスはCRが60%

(12/20)でPRが40%(8/20)であり全例に効果が認められた。しかし化学療法による影響を判断することはできなかった。当症例の脳照射後の局所再発率は、Fig.3に示すように50%弱であった。しかし、脳転移診断後に治療的脳照射を受けた症例の再発率に関してはこれに匹敵する報告はみられない。

一方、PCIに関しては、予め脳照射を受けた症例の転移出現率が、受けなかった症例より有意に低下したことにより^{5),10)} PCIの有効性が証明され多くの臨床トライアルに導入された。しかし、生存率に対するPCIの貢献度の分析が進むにつれて、CR症例以外に有効性を証明することはできなかった^{23),24)}。一方、長期生存例の増加とともにPCIの全脳照射による晩発性放射線脳障害が予想以上に高頻度で出現し、症状も重篤となることが明らかになってきた⁴⁾。現在、PCIを支持するグループは2年以上の生存者の得られないED症例を除き、LDのCR症例に絞り込み、併せて晩発性放射線脳障害を減らすため最低有効線量を決めるトライアルを行っている。最低有効線量に関して、Komaki等¹³⁾は20Gy/10fr/2wkでは不十分であり、25Gy/10fr/2wkなら有効であるとしている。また、Mira等²²⁾は、30Gy/10fr/2wkの線量でPCI施行後、4%(11/293)に脳転移が発現したが、その内5人は脳以外の部位の再発による再転移であったのでこれを除くと発現率は2%(6/293)に低下したと報告し、当線量の有効性を示してPCIの標準線量として30Gy/10fr/2wkを提案した。一般にPCIを行なわない場合の発現率は25%程度¹⁰⁾とされているので腫瘍制御線量としては十分有効な線量と思われる。しかし、PCIによる脳障害の発症は線量依存性であることから長期生存例を多く期待できるLDのCR症例に対して適正であるかどうかは別問題であり、詳細な脳障害の研究が必要と思われる。適正線量の決定に当たっては、腫瘍サイズが照射線量に依存することから転移巣の検出手段と検出能力が問題となる。脳転移の診断に一般に造影CTが行われてきたが、われわれは、肺小細胞癌の脳転移巣を対象に造影CTとGd-DTPA造影MRIとのサイズ別検出能の検討を行い報告した⁷⁾。その結果、造影CTではテント上では直径12mm、テント下では直径16mmでも検出できない転移巣があることが判った。また、10mm以下のサイズでCTで診断できた転移巣はたった8%(4/50病巣)のみであり、しかもすべてテント上にある直径5mm以上の病巣であった。一方、造影MRIはテント上、テント下に関係なく直径2mmまで検出可能であることが判った。30Gy/10fr/2wkは2.0Gy/日で週5回照射の慣用分割法にTDF換算するとほぼ40Gy/20fr/4wkに相当する。Fig.6よりこの線量で制御できる転移巣のサイズは直径8mm以下であることがわかる。従って、CTによる診断ではPCIの対象の中に転移なしとされた症例のうち実際は40Gy相当では制御困難な8mm以上のサイズの転移巣を有する症例も含まれている可能性があると推察される。一方、MRIによる診断では、直径2mmまで検出が可能であるので、Fig.6で得られた太い実線を直径2mmまで外挿して得た細い実線より読みとると、直径2mmでは14Gy、直径3mmでは

20Gyで腫瘍制御可能と見当がつけられる。当線量はいわゆる標準線量の半分であり、晩発性放射線脳障害も十分軽減できると思われる。

実際にPCIの恩恵に与る症例は原発巣や脳以外の部位の転移が完全に制御されており、PCIを施行しなかったがために脳単独に転移をきたした症例であり、この頻度は原発巣がCRとなった患者の10%程度であるとされている^{23),25)}。とすれば、線量をいかに減らすことができても残りの90%の症例に対しては不要の治療ということになる。さらに、潜在性の脳転移を有しない症例に対しては無用の治療になるばかりか障害のみを受けたことになる。実際、この様な不必要的脳照射を避けるため、造影CTを3カ月間隔で施行して早期の段階で脳転移を診断して治療する研究が英国で行われた⁶⁾。この研究は、PCIに代わる新しい肺小細胞癌の脳転移対策を開発する意図で行われたが、結果的にはPCIに代わる優れた方法であることを証明できなかった。当研究の対象にはED症例が多く含まれ脳転移死亡以外の死亡症例が多く含まれたため有効性を証明できなかったこと、発見時にすでに神経症状を伴う進行した脳転移症例が30%も診断されたため、早期発見症例は減り、全体として早期治療のメリットを証明することができなかったこと、CTの転移検出能がなお不十分であり、3カ月のチェック間隔が長すぎたことが考えられる。しかし、一方では脳転移の発症しなかった半数以上の患者が不必要的脳照射を受けないで済んだことは明らかであり、脳障害に対するメリットより評価すれば当研究の目的は十分達成されたと考えられる。しかも、肺小細胞癌の脳転移対策として脳障害を極力避けうるPCIに代わる新しい方策を打ち出した意義は十分評価される。

CTの代わりにMRIを採用した場合、PCIに代わる方策になりうるかどうかをわれわれの研究データに基づいて類似の研究をシミュレートしてみた。造影MRIでは、直徑2mm以上の転移巣をもらさず検出できている⁷⁾。早期診断を可能にするための検査間隔を決める必要があるが、一般に、多発脳転移は肺小細胞癌の診断後1年内に出現することが多く、それ以降は寡数転移が多くなる傾向があるので²⁶⁾、最近の当施設での頭部造影MRIの検査間隔は最初の1年は1カ月間隔、2年目からは3カ月間隔で行っている。今後、臨床研究としては、対象症例をLDのCR症例に絞り、適切な間隔で頭部造影MRI検査を行い、転移が発見され次第サイズに応じ、Fig.6より選んだ適切な線量を照射する研究計画が必要であると考えられる。また、実際の治療においても、個々のCR症例、特にLDのCR症例を対象に化学療法が終了した直後から脳転移の早期発見のため1~2カ月間隔で造影MRIを施行するならば、脳転移を発見した場合も適切な線量と照射法を選ぶことにより障害の少い治療が可能となるかも知れない。さらに、潜在性脳転移のない症例を選択することができるため不必要的照射を避けることが可能になると考える。

ま と め

肺小細胞癌脳転移症例の腫瘍サイズと照射線量と制御の関係を臨床的および病理組織学的に検討した。その結果直径8mmの病巣は約38Gy、直径10mmの病巣は約42Gyの線量で制御可能であることがわかった。また、制御群と非制御群との間はサイズ依存性腫瘍治療最低線量として $10\text{Gy}/5\text{fr}/\text{wk}$ 法では 照射線量(Gy) = $15.27 \log_{10}(\text{腫瘍体積}(\text{mm}^3)) + 0.6$ の曲線にて分けられることが推計学的に求められた。この結果、直径2mmでは14Gy、直径3mmでは20Gyで腫瘍制御可能と推察された。このため、肺小細胞癌の治療においてはGd-DTPA造影MRIにより微小な転移巣のうちに検出し、

放射線照射による早期治療を行うことで予防的脳照射(PCI)は必ずしも必要ではないと考えられた。肺小細胞癌診断後1年間は1カ月、2年目以後は3カ月が適当な検査間隔と考えている。さらに、PCIを行わないことにより、PCIを必要としない多数の症例をPCIの副作用から守ることが可能であると考えられた。

謝 辞

統計学的解析に放射線医学研究所、重粒子治療センター、医療情報室、主任研究官の松本徹先生にご協力をいただきました。ここに謹んで感謝の意を表します。

文 献

- 1) 対ガン協会報. 352: 1994
- 2) Aisner J, Alberto P, Bitran J, et al: Role of chemotherapy in small cell lung cancer: a consensus report of the International Association for the study of lung cancer workshop. *Cancer Treat Rep* 67: 37-43, 1983
- 3) Arriagada R, Kramar A, Le Chevlier T, et al: Competing events determining relapse-free survival in limited small cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 10: 447-451, 1992
- 4) Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, et al: Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. *J Clin Oncol* 12: 627-642, 1994
- 5) Kristjansen PE, Hansen HH: Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer-an update. *Lung Cancer* 12 suppl. 3: S23-S40, 1995
- 6) Hardy J, Smith I, Cherryman G, et al: The value of computed tomographic(CT) scan surveillance in the detection and management of brain metastases in patients with small cell lung cancer. *Br J Cancer* 62: 684-686, 1990
- 7) Nomoto Y, Miyamoto T, Yamaguchi Y: Brain metastasis of small cell lung carcinoma; Comparison of Gd-DTPA enhanced magnetic resonance imaging and enhanced computerized tomography. *Jpn J Clin Oncol* 24: 258-262, 1994
- 8) 日本肺癌学会:原発性ならびに転移性肺腫瘍の肺所見に対する化学療法および放射線療法の腫瘍効果判定基準。肺癌取扱い規約(改訂第4版)。金原出版, 123-133, 1995
- 9) Shimosato Y, Oboshi S, Baba K: Histological evaluation of radiotherapy and chemotherapy for carcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 1: 19-35, 1971
- 10) Bunn PA Jr, Nugent JL, Matthews MJ: Central nervous system metastases in small cell bronchogenic carcinoma. *Seminars in Oncology* 5: 314-322, 1978
- 11) Nugent JL, Bunn PA Jr, Matthews MJ, et al: CNS metastases in small cell bronchogenic carcinoma: increasing frequency and pattern with lengthening survival. *Cancer* 44: 1885-1893, 1979
- 12) Hirsch FR, Paulson OB, Hansen HH, et al: Intracranial metastases in small cell carcinoma of the lung, prognostic aspects. *Cancer* 51: 529-533, 1983
- 13) Komaki R, Cox JD, Whitson W: Risk of brain metastasis from small cell carcinoma of the lung related to length of survival and prophylactic irradiation. *Cancer Treat Rep* 65: 811-814, 1981
- 14) Newman SJ, Hansen HH: Frequency, diagnosis, and treatment of brain metastasis in 247 consecutive patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 33: 492-496, 1974
- 15) 片岡正明, 河村正, 最上博, 他: 転移性脳腫瘍の放射線治療成績. *日本医学会誌* 47: 954-961, 1987
- 16) 松谷雅生, 中村治, 長島正, 他: 肺癌脳転移の適正治療. *Oncologia* 20: 41-47, 1987
- 17) Lee JS, Umsawasdi T, Lee YY, et al: Neurotoxicity in long term survivors on small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 313-321, 1986
- 18) 寺島廣美, 高山一雄, 和田進, 他: 肺癌脳転移に対する放射線治療. *日本医学会誌* 42: 659-664, 1982
- 19) 野村和弘, 西川亮, 松岡幸司, 他: 肺癌転移性脳腫瘍に対する治療法の選択. *癌と化学療法* 4: 1359-1363, 1988
- 20) West J, Major M: Intracranial metastases: behavioral patterns related to primary site and results of treatment by whole brain irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6: 11-15, 1980
- 21) Arai T, Nakano T, Oka K: Local control prediction by histologic grading of radiation effects with drill biopsy specimens for uterine cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 811-816, 1993
- 22) Mira JG, Chen TT, Livingstone RB, 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, 1987
- 23) Ihde DC: Prophylactic cranial irradiation: current controversies. *Lung Cancer* 9(suppl. 1): S69-S74, 1992
- 24) Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, et al: Randomized trial on prophylactic cranial irradiation(PCI) for patients with small cell lung cancer(SCLC) in complete remission(CR). *ASCO* 13: 334, 1994
- 25) Pedersen AG, Kristjansen PE, Hansen HH: Prophylactic cranial irradiation and small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 15: 85-103, 1988
- 26) 宮本忠昭, 野本靖史, 安川朋久:肺癌の脳転移. *KARKINOS* 9: 969-976, 1992