



Title	直線加速器を用いた定位手術的放射線照射による下垂体腺腫の治療成績
Author(s)	村松, 樹里亜; 吉田, 正徳; 塩浦, 宏樹 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2003, 63(5), p. 225-230
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/15790">https://hdl.handle.net/11094/15790</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

# 直線加速器を用いた定位手術的放射線照射による下垂体腺腫の治療成績

村松樹里亜<sup>1)</sup> 吉田 正徳<sup>1)</sup> 塩浦 宏樹<sup>1)</sup> 河村 泰孝<sup>1)</sup>  
伊藤 春海<sup>1)</sup> 竹内 浩明<sup>2)</sup> 久保田紀彦<sup>2)</sup> 丸山 市郎<sup>3)</sup>

1) 福井医科大学放射線科 2) 同脳神経外科  
3) 若狭湾エネルギー研究センター

## Clinical Results of LINAC-Based Stereotactic Radiosurgery for Pituitary Adenoma

Julia Muramatsu<sup>1)</sup>, Masanori Yoshida<sup>1)</sup>,  
Hiroki Shioura<sup>1)</sup>, Yasutaka Kawamura<sup>1)</sup>,  
Harumi Ito<sup>1)</sup>, Hiroaki Takeuchi<sup>2)</sup>,  
Toshihiko Kubota<sup>2)</sup>, and Ichiro Maruyama<sup>3)</sup>

**Purpose:** We retrospectively evaluated our clinical results of stereotactic radiosurgery (SRS) for pituitary adenoma.

**Materials and Methods:** Between 1995 and 2000, 13 patients were treated with SRS for pituitary adenoma. In all cases, the tumors had already been surgically resected. The adenomas were functional in 5 and non-functional in 8 patients. The median follow-up period was 30 months. SRS was performed with the use of a dedicated stereotactic 10-MV linear accelerator (LINAC). The median dose to the tumor margin was 15 Gy. The dose to the optic apparatus was limited to less than 8 Gy.

**Results:** MR images of 12 patients revealed tumor CR in one case and PR in 9 cases; in the remaining two patients, tumor size decreased by less than 50%. There was no recognizable regrowth of any of the tumors. In two of four GH-secreting adenomas, hormonal overproduction normalized, while the other two showed reduced hormonal production. One PRL-secreting adenoma did not respond. Reduction of visual acuity and field was seen in one patient. This patient also had a brain infarction. None of the patients developed brain radionecrosis or radiation-induced hypopituitarism.

**Conclusion:** Although further studies based on greater numbers of cases and longer follow-up periods are needed, our results suggest that SRS seems to be a safe, effective treatment for pituitary adenoma.

Research Code No.: 602. 9

Key words: Pituitary adenoma, Linac, Radiosurgery

Received Oct. 2, 2002; revision accepted Feb. 14, 2003

- 1) Department of Radiology, Fukui Medical University School of Medicine
- 2) Department of Neurosurgery Radiology, Fukui Medical University School of Medicine
- 3) The Wakasa Wan Energy Research Center

別刷請求先  
〒910-1193 福井県吉田郡松岡町下合月23-3  
福井医科大学放射線科  
村松樹里亜

## はじめに

下垂体腺腫に対する直線加速器(LINAC)による定位手術的放射線照射(Stereotactic Radiosurgery: SRS)の歴史は浅く、適応基準は施設によりさまざまである。当院においてSRSを行った下垂体腺腫の治療結果を分析し、安全性と抗腫瘍効果について検討した。

## 対象と方法

1995年9月から2000年6月までにSRSを行った下垂体腺腫13例を対象とした。ホルモン非産生型8例、ホルモン産生型5例(成長ホルモン産生腫瘍4例、プロラクチン産生腫瘍1例)であった。年齢は25~71歳(中央値:50歳)、男性7例、女性6例であった。全例術後症例であり、術後残存9例、術後再発4例であった。術後残存9例、うち初回術後5例、2回以上の手術を行ったもの4例であった。病巣は最大径で0.5~3.3cm(中央値:2.1cm)であった。手術からSRSまでの期間は3.1~91.9カ月(中央値:14.1カ月)であった。観察期間は9.4~77.7カ月(中央値:30.3カ月)であった。また、5例ではSRS施行前から術後下垂体機能低下症がみられた。

1999年までと1999年以後で治療装置が異なり、1995~1999年の9例はNEC製LINAC NELAC 1018による10MV X線治療した。SRSシステムはマルイ医科製KMM-ライナーメス1000を用いた。全例で円形コリメータを用いたnoncoplanar multiarc照射が施行された。このシステムで治療した症例では中心線量の50%を辺縁線量とした。

1999年以後の4例は、SIEMENS TOSHIBA製LINAC MEVATRON KD2 PRIMUSによる10MV X線治療した。SRSシステムはLEIBINGER製CBI Radiosurgery Systemを用いた<sup>1)</sup>。このシステムにはimage fusionのソフトが組み込まれており、全例でMRI画像を治療計画用CTに重ね合わせて治療部位の決定に用いた。円形コリメータを用いたnoncoplanar multiarc照射またはisocenterで1.5mm幅の自動式micromultileaf collimator (MMLC)を用いた固定多門照射にて治療した。このシステムで治療した症例では中心線

Table 1 Non-functioning pituitary adenoma

Case	Age	dose to tumor center (margin)	No. of arcs (total arc degree)	collimator size	local control	visual acuity and field defect
No. 1	50M	30Gy (15Gy)	8 (800°)	φ1cm	PR 4.3M	bitemporal hemianopia; no change
No. 2	66M	30Gy (15Gy)	8 (800°)	φ1cm	PR 54.9M	bitemporal hemianopia; no change
No. 3	35M	30Gy (15Gy)	8 (800°)	φ1cm	PR 20.8M	bitemporal hemianopia; improve
No. 4	60F	30Gy (15Gy)	8 (800°)	φ2cm	PR 6.3M	20M after SRS; lt. blindness, rt. temporal field loss
No. 5	64M	30Gy (15Gy)	8 (800°)	φ1cm	PR 9.3M	bitemporal hemianopia; no change
No. 6	48F	30Gy (15Gy)	8 (800°)	φ1cm	MR 22.5M	normal; no change
No. 7	71F	20Gy (16Gy)	6 (765°)	φ1.8cm	MR 15.1M	bitemporal hemianopia; no change
No. 8	51F	15Gy (12Gy)	MMLC*	0.8cm	PR 13.9M	normal; no change

\*MMLC: noncoplanar multi-field technique using micro-multileaf collimator

Table 2 Functioning Pituitary Adenoma

Case	Age	hormone	dose to tumor center (margin)	No. of arcs (total arc degree)	collimator size	pre-treatment	hormonal abnormality	local control
No. 1	46M	PRL	30Gy (15Gy)	8 (800°)	φ2cm	T-S Surgery bromocriptine	continuous excess hormone production reject medication	unknown reject MRI
No. 2	25M	GH	32Gy (15Gy) 2 target	6 (600°) 6 (600°)	φ1cm φ1cm	T-S Surgery Sandostatine bromocriptine	hormonal normalization without medication (12M)	CR (5M)
No. 3	57F	GH	30Gy (15Gy)	8 (800°)	φ1cm	T-S Surgery bromocriptine	hormonal normalization with medication (5D)	PR (28.5M)
No. 4	32M	GH	18Gy (15Gy)	6 (745°)	φ1cm	T-S Surgery bromocriptine	reduction of the excess hormone production with medication	PR (17.7M)
No. 5	49F	GH	18Gy (15Gy)	MMLC*	0.9cm	T-S Surgery Sandstatin bromocriptine	continuous excess hormone production with medication	PR (13.3M)

\*MMLC: noncoplanar multi-field technique using micro-multileaf collimator

量の80%を辺縁線量とした。

円形コリメータを用いた照射が施行されたのは11例で、コリメータ径はφ1.0~2.0cm(中央値:1.0cm)、アーク軌道数は6~12(中央値:8アーク)、総アーク角度は745°~1200°(中央値:800°)であった。MMLCによる固定6門照射を2例に施行した。両側の海綿静脈洞に残存していた1例では2ターゲットの照射が行われ、それ以外の12例は1ターゲットで治療した。中心線量は15~32Gy(中央値:30Gy) 辺縁線量は12~16Gy(中央値:15Gy)であった。視神経および視交叉に対する線量は8 Gy以下になるように設定した。

局所制御はMRIでの腫瘍の大きさを用いて評価した。観察期間中で最も腫瘍縮小効果がみられた時点において腫瘍が完全に消失したものをCR、腫瘍の最大径が治療前に比べて50%以上縮小したものをPR、50%未満の縮小をMRとした。腫瘍縮小までの期間は10%以上の縮小がみられるまでの期間とした。ホルモン産生腫瘍では定期的に末梢血中のホルモン濃度を計測し、治療効果の指標とした。

## 結 果

局所制御についての評価が可能であった12例中1例でCR、9例でPR、2例でMRの効果が認められた。縮小までの期間は4.3~54.9カ月(中央値:14.9カ月)であった。経過観察中に腫瘍の再増大を認めた症例はなかった(Table 1, 2)。

ホルモン産生腫瘍5例中プロラクチン産生腫瘍の1例ではホルモン値の低下がみられなかったが、成長ホルモン産生腫瘍4例では全例で血中ホルモン値の低下を認めた(Table 2)。Fig. 1にSRS後の成長ホルモン値の経過を示す。ホルモン値低下までの期間は5~201日であり、2例で血中ホルモン値は正常化し、1例で低下が継続している。もう1例ではSRS後一時的に血中ホルモン値が上昇し、その後低下がみられたものの、SRS前よりは若干低い程度の高値が継続している。

有害事象については急性期、亜急性期には頭部の固定に伴う疼痛を認めるのみであった。晩期有害事象としては1

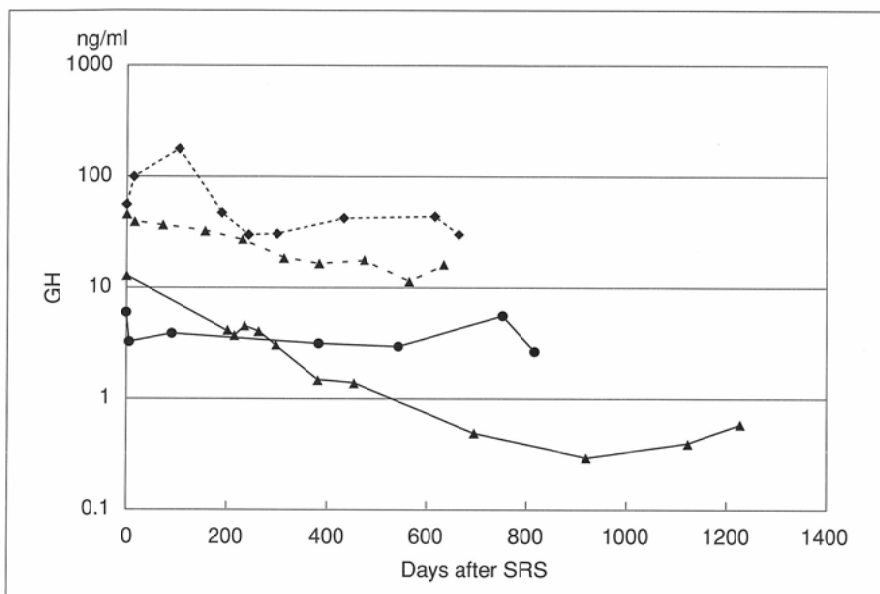


Fig. 1 Evolution of individual serum GH level before and after SRS in 4 patients with GH-secreting tumor. Hormonal overproduction was normalized in two patients and reduced in two.

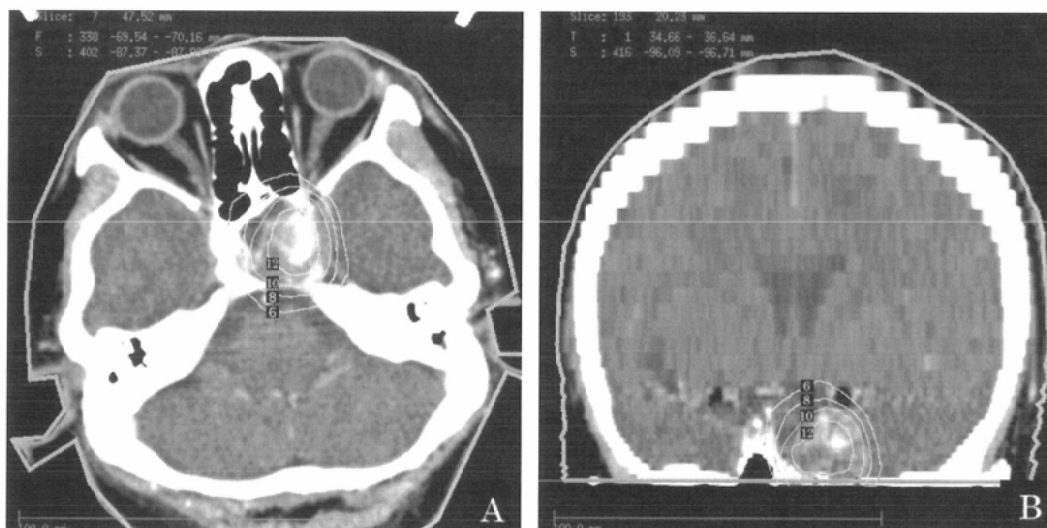


Fig. 2 Case presentation. Case 1: Radiation dose distribution in the treatment planning for SRS to pituitary macroadenoma. The patient was treated with SRS, noncoplanar multi-field technique using micro-multileaf collimator, 15 Gy to the tumor center, and 12 Gy to the tumor margin. (51F Table 1 case No.8)

例(Table 1 case No.4)にSRS後11カ月で照射側の視力低下と対側の耳側視野狭窄を、12カ月後に同側の視床前半から内包膝部の脳梗塞を認めた。放射線性脳壊死やSRS後新たに発症した下垂体機能低下はみられなかった。

以下に特徴的な症例を提示する。

症 例

症例 1 (Table 1 case No.8)

51歳、女性。眼瞼下垂と複視にて発症の非機能型下垂体腫瘍に対し1999年11月9日に経蝶形骨洞手術による部分切除が施行された。術前は30×35×35mmであった腫瘍は20×25×30mmまで縮小し症状は改善したが左内頸動脈周囲に腫瘍が残存したため、翌年6月15日に残存腫瘍に対してSRSが行われた。MMLCによる固定6門で、中心線量15Gy 辺縁線量12Gyを照射した(Fig. 2)。その結果、SRS前に左側海綿静脈洞中心に認められた腫瘍が14カ月後のMRIでは

15×20×20mmとかなり縮小している(Fig. 3)。

症例 2 (Table 2 case No.2)

25歳、男性。頭痛の精査時に発見された成長ホルモン産生腫瘍に対し、1994年7月5日に経蝶形骨洞手術による部分切除が施行された。術前に18.5あったGHの値が12.5まで低下したが、術後のホルモン値は正常化せずメシル酸プロモクリプチンによる内服治療が行われた。内服薬の増量に酢酸オクトレオチドの皮下注射併用が行われたがGHが9.8から低下せず、9カ月後に再手術が行われた。術後一旦はホルモン値が6.2まで低下したが再びホルモン値が13.7まで上昇し、内服でのコントロールが困難となってきたため、再手術の16カ月後の1996年8月9日にSRSを施行した。腫瘍が両側の内頸動脈周囲の海綿静脈洞に残存していたため、2ターゲットでのSRSを行った。1ターゲットにつき6アーク、計12アークの照射を施行した。直径1cmの円形コリータを用い、中心線量32Gy、辺縁線量15Gyを照射した(Fig. 4)。SRS後6カ月でホルモン値は4.2と正常化し、15

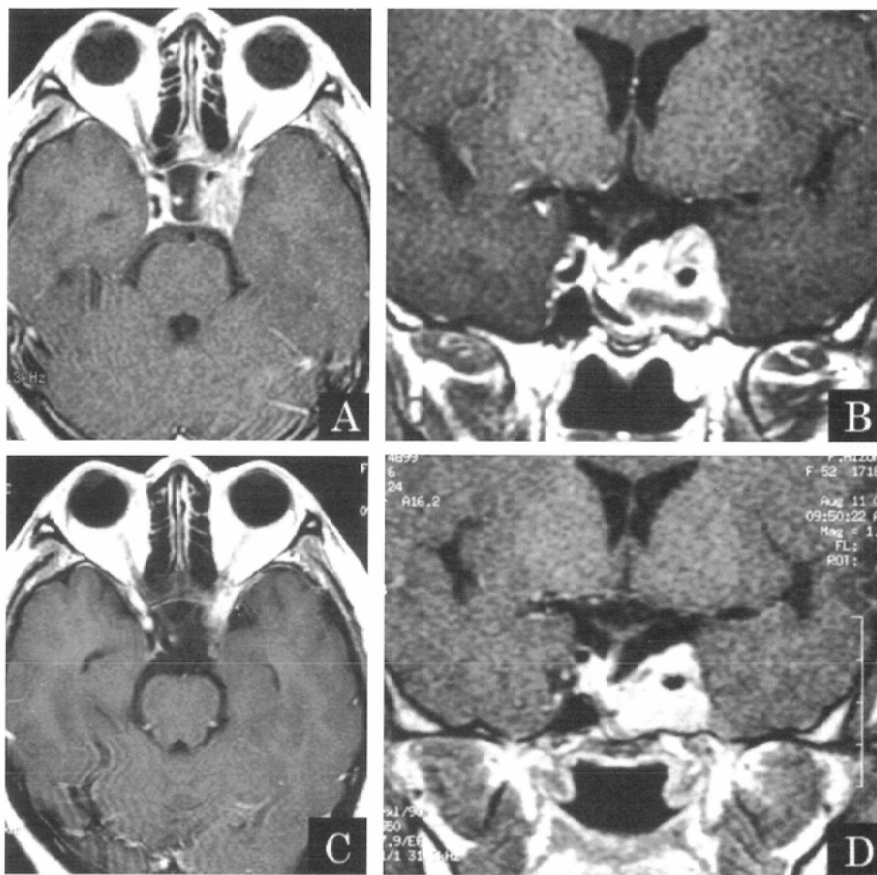


Fig. 3 Case presentation. Case 1: Axial (A) and coronal (B) T1-weighted MRI showing pituitary adenoma invading into the cavernous sinus. Fourteen months after SRS, the tumor revealed PR. (C, D). (51F Table 1 case No.8)

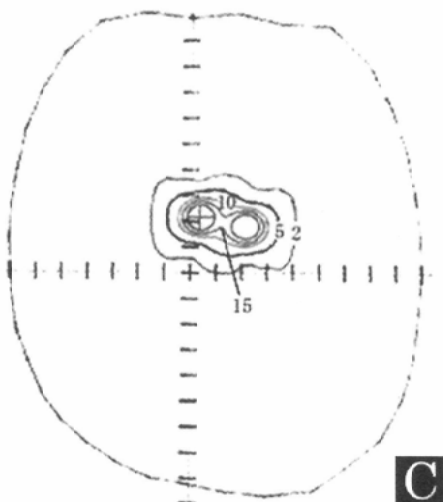
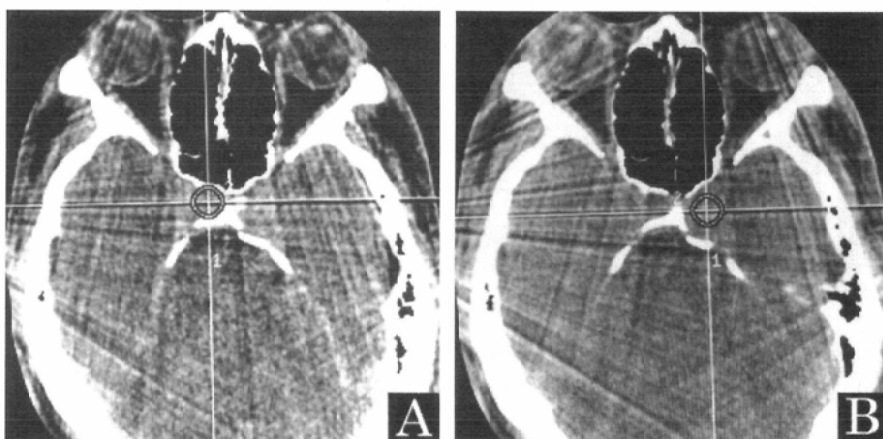


Fig. 4 Case presentation. Case 2: Post operation for GH-secreting adenoma invading into cavernous sinus, the patient was treated with SRS using two targets (A, B). Radiation dose distribution in treatment planning: the tumor dose of SRS was 32 Gy to the tumor center, 15 Gy to the tumor margin (C). (25M Table 2 case No.2)

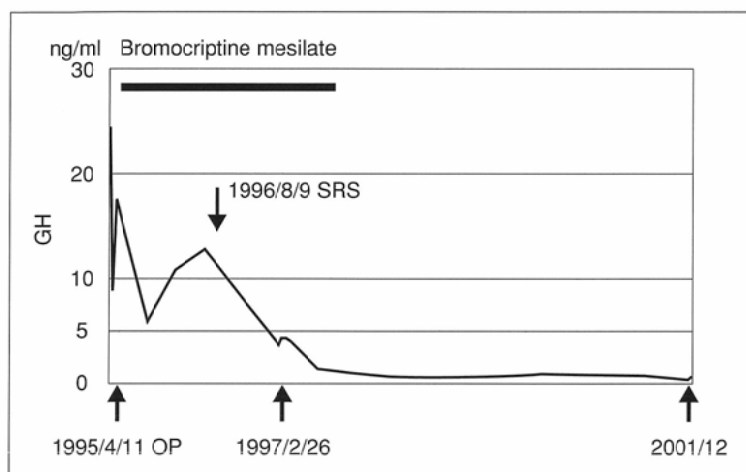


Fig. 5 Case presentation. Case 2: Evolution of the serum GH level before and after SRS. The serum GH level returned to normal within 6 months after SRS, and never showed increase without medication. (25M Table 2 case No.2)

カ月後には内服を中止してもホルモン値の上昇を認めなかった (Fig. 5).

## 考 察

これまでに下垂体腺腫の術後残存腫瘍に対する放射線治療が腫瘍の再増大予防に有効であることは多く報告されている<sup>3)~5)</sup>. 再発腫瘍および術後残存腫瘍に通常分割で44~50Gyを照射することにより, 10年で90%以上の局所制御が安全に得られたとの報告もある<sup>6)</sup>.

下垂体腺腫に対するSRSの歴史は浅く, 長期にわたる経過観察を行った報告は得られていないが, 3~5年の経過観察が行われた初期報告では良好な結果が認められている<sup>7)8)</sup>. 今回われわれの経験でもMRIにて評価可能であった12例全例で残存腫瘍の縮小を認め, 経過観察中に再増大はみられていない. しかし通常分割照射では10年以後の再増大が報告されており<sup>4), 5)</sup>, 今後長期間の経過観察が必要と考えられる.

ホルモン産生腫瘍に対する放射線治療の有効性は以前より報告されており, 症例の70%以上でのホルモン値の正常化が報告されている<sup>6)</sup>. しかし通常分割照射ではホルモン値の低下に14カ月から6年かかるのに対し, SRSでは報告によっては1年以内とより早期に効果が現れる点で有利と考えられる<sup>9), 10)</sup>. 今回われわれの経験した症例でも1年以内のホルモン値の低下, および正常化を認めている.

SRSによる急性期から亜急性期の有害事象は重篤なものは稀であり<sup>2)</sup>, 今回のわれわれの検討でも固定に伴う疼痛のみであった.

下垂体腺腫のSRSで最も重要な有害事象は視力障害であり, 照射線量の規定因子は視神経および視交叉に対する線量である.

Tishlerらによる海綿静脈洞近傍の腫瘍に対してSRSを施行した62例(髄膜腫42/62例)における脳神経の耐容線量の検討では, 視神経, 視交叉への照射線量が8 Gyより少なかった35例では1例もSRS後の視障害を認めなかったの対

し, 8 Gyを超えた症例では17例中4例(24%)で視力障害が認められたと報告している. この結果から視神経, 視交叉へはたとえ一部であっても照射線量が8 Gyを超えないよう注意する必要があり, 病変が視神経, 視交叉から5mm以上離れている場合にSRSは施行されるべきであると結論付けている<sup>11)</sup>.

今回の治療計画で視神経, 視交叉に8 Gy以上照射された症例はなかったが, 1例にSRS後11カ月で重篤な視力障害が認められた. 同症例の腫瘍は最大径2.2cmで視交叉と約7mm離れていた. 円形コリメータφ2cm, 中心線量30Gy, 辺縁線量15Gyにて治療されており, 視神経, 視交叉への線量は最大でも6 Gyと他の症例と比べ高くはなかった. 腫瘍縮小効果もPR範囲であり, 大きな照射の誤差はなかったと考えられる.

T.Czechらによる術後下垂体腺腫における遅発性の視障害の報告では, 放射線治療を行っていない501例の術後症例中4例で術後3~37カ月後に腫瘍の再増大を伴わない視力障害を発症している<sup>12)</sup>. 今回われわれが経験した視障害の症例でも2回にわたって経蝶形骨洞手術が行われていたことから, 複数回の手術により, 視障害の閾値が低くなっていたのかもしれない. 今後このような症例については慎重な検討が必要と考えられる.

M.Bradaらにより手術と放射線治療を行った下垂体腺腫の症例で脳血管障害発症率の増大が報告されており<sup>13)</sup>, 今回も1例でSRS後12カ月に脳梗塞を認めた. 同症例では内頸動脈の一部に12~14Gyが照射されていたが血管造影, MRAなどで内頸動脈狭窄は認められなかった. 脳梗塞の位置から中大脳動脈穿通枝の閉塞が疑われたが穿通枝分岐部には4Gy以下しか照射されていなかった. 照射との関連を確定することはできないが, 照射部位の近傍に生じた梗塞であり照射による有害事象である可能性が高いと考えられる. これまでに脳血管障害と下垂体腺腫に対する放射線治療を関連付けた報告は少ない<sup>14), 15)</sup>が, 注意すべき有害事象であると考えられる.

下垂体腺腫に対する放射線治療における晩期有害事象と

しては、この他に放射線性脳壊死や下垂体機能低下症が知られているが、今回放射線性脳壊死や放射線治療後新たに発症した下垂体機能低下症は認められなかった。しかし、10年以後の下垂体機能低下症発症も報告されており<sup>5)</sup>、今後長期の観察を要する。

SRSによる有害事象を減少させるため、分割照射による定位放射線治療 (Stereotactic Radiotherapy: SRT) が試みられており、われわれの施設でも腫瘍と視交叉との距離が近い症例および、腫瘍体積が大きい症例でSRTを選択している。

光森らは海綿静脈洞に進展する下垂体腺腫に対する10~15GyのSRSでは側頭葉の放射線性脳壊死の可能性が高いと報告しており、45Gy 25分割のSRTを薦めている<sup>8)</sup>。

また、Tishlerらにより一回線量と視障害の関係が報告されており、視交叉と腫瘍の距離が5mm以下の症例ではSRTが薦められている<sup>11)</sup>。しかしMilker-Zabelらによる報告で

は、1回1.8~2Gy, total 50~52GyのSRTを行った60例の下垂体腺腫症例中4例で遅発性の視障害が認められており<sup>16)</sup>、SRTにおいても視障害は考慮すべき有害事象であると考えられる。

## 結 語

下垂体腺腫に対するSRSは有効な治療法であると考えられるが今後も局所制御、有害事象について長期にわたる経過観察を行い検討を重ねるべきである。また、有害事象の可能性の高い症例に対しては分割照射などにより、安全性を高める努力が必要であろう。

本論文の要旨は第61回日本医学放射線学会学術発表会(2002年、兵庫県)において発表した。

## 文 献

- 1) Takeuchi H, Yoshida M, Kubota T, et al: Frameless stereotactic radiosurgery with mobile CT, mask immobilization and micro-multileaf collimators. *Minimally Invasive Neurosurgery* 2002 (in press)
- 2) Werner-Wasik M, Rudoler S, Preston PE, et al: Immediate side effects of stereotactic radiotherapy and radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 299-304, 1999
- 3) Turner HE, Stratton IM, Byrne JV, et al: Audit of selected patients with non-functioning pituitary adenomas treated without irradiation \_ a follow-up study. *Clin Endocrinol* 51: 281-284, 1999
- 4) Brada M, Rajan B, Traish D, et al: The long term efficacy of conservative surgery and radiotherapy in the control of pituitary adenomas. *Clin Endocrinol* 38: 571-578, 1993
- 5) Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, et al: Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 30: 557-565, 1994
- 6) Sasaki R, Murakami M, Okamoto Y, et al: The Efficacy Of conventional radiation therapy in the management of pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 1337-1345, 2000
- 7) Shin M: Gamma knife radiosurgery for pituitary adenoma. *Biomed Pharmacother* 2002 in press.
- 8) Mitsumori M, Shrieve D, Alexander III E, et al: Initial clinical results of linac-based stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42: 573-580, 1998
- 9) Morange-Ramos I, Regis J, Dufour H, et al: Gamma-knife surgery for secreting pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 40: 437-443, 1998
- 10) Yoon SC, Suh TS, Jang HS, et al: Clinical result of 24 pituitary macroadenomas with linac-based stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41: 849-853, 1998
- 11) Tishler RB, Loeffler JS, Lunsford LD, et al: Tolerance of cranial nerves of The cavernous sinus to radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 27: 215-221, 1993
- 12) Czech T, Wolfsberger S, Reitner A, et al: Delayed visual deterioration after surgery for pituitary adenoma. *Acta Neurochir (Wien)* 141: 45-51, 1999
- 13) Brada M, Burchell L, Ashley S, et al: The incidence of cerebrovascular accidents in patients with pituitary adenoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 693-698, 1999
- 14) Yamamoto M, Ide M, Jimbo M, et al: Middle cerebral artery stenosis caused by relatively low-dose irradiation with stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: case report. *Neurosurgery* 41: 474-478, 1997
- 15) Lim YJ, Leem W, Park JT, et al: Cerebral infarction with ICA occlusion after Gamma Knife radiosurgery for pituitary adenoma: A case report. *Stereotact Funct Neurosurg* 72 (Suppl 1): 132-139, 1999
- 16) Milker-Zabel S, Debus J, Thilmann C, et al: Fractionated stereotactically guided radiotherapy and radiosurgery in the treatment of functional and nonfunctional adenomas of pituitary gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 1279-1286, 2001