



Title	転移性脳腫瘍の放射線治療成績と予後因子
Author(s)	沓木, 章二; 伊東, 久夫; 茂松, 直之 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1996, 56(6), p. 426-431
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15818
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

転移性脳腫瘍の放射線治療成績と予後因子

沓木 章二 伊東 久夫 茂松 直之 戸矢 和仁
柯 偉傑 塚本 信宏 熊谷 英夫 植松 稔 久保 敦司

慶應義塾大学医学部放射線科学教室

Palliation of Brain Metastases : Factors Associated with Survival

Shoji Kutuki, Hisao Ito, Naoyuki Shigematsu,
Kazuhito Toya, Wei-jai Ka, Nobuhiro
Tsukamoto, Hideo Kumagaya,
Minoru Uematsu and Atsushi Kubo

One hundred ten patients with brain metastases (76 lung cancer, 11 breast cancer, 7 colorectal cancer and others) were treated with radiotherapy, and the results were retrospectively evaluated. Neurologic symptoms were improved in 66 % of patients. The relationship between improvement of neurologic symptoms and several factors, including irradiation dose, primary lesion, histology, term between first treatment and recurrence, clinical symptoms and CT findings, was analyzed. There was no significant correlation between symptom relief and these factors except for the number of metastatic lesions. Four of 110 patients could survive more than 2 years after radiotherapy: one with lung cancer, one with breast cancer, one with rectum cancer and one with uterine cancer. The factors that were analyzed for symptom relief were also studied to determine their effect on the survival of lung cancer patients with brain metastases. The patients who had higher dose irradiation (50 Gy) of improvement of neurological symptoms after radiotherapy survived significantly longer than those who had 30 Gy of irradiation or no symptom relief. Multivariate analysis of these factors showed that improvement of symptoms and irradiation dose were similarly important prognostic factors, whereas the others were not correlated with survival.

Research Code No. : 602

Key words : Brain metastasis, Radiotherapy, Prognostic factor, CT findings

Received Feb. 9, 1995 ; revision accepted Jun. 7, 1995
Department of Radiology, Keio University, School of Medicine

はじめに

老齢人口の増加に伴う癌患者の増加、癌治療法の進歩による生存期間の延長、およびCTやMRIといった診断機器の普及等により、転移性脳腫瘍と診断される症例数は年々増加している¹⁾。転移性脳腫瘍は種々の悪性腫瘍より発生するが、頻度の多い腫瘍としては肺癌、乳癌、等が報告されている²⁾。転移性脳腫瘍の治療法としては、手術、放射線療法、あるいは各種化学療法が試みられているが、いずれの治療法を用いてもその予後は極めて悪く、長期生存期間を得ることは難しい。今回、原疾患の臨床病期診断中、あるいは中枢神経症状の出現のためCT検査を施行し、転移性脳腫瘍と診断された患者を対象に、治療前のCT所見等が治療後の予後を予測するのに役立つか否かを検討した。

対象と方法

1983年5月から1994年4月の間に転移性脳腫瘍の治療目的で、慶應義塾大学病院放射線科を受診した患者は127例であった。悪性腫瘍の既往があり中枢神経症状が出現し、CT検査で腫瘍が診断された患者は115例、悪性腫瘍臨床病期診断中に発見されたのは12例であった。127例中17例は全身状態の悪化等の理由により、放射線治療が完遂できなかったため今回の検討から削除し、110例を検討対象とした。それぞれの患者の診療記録から、患者の背景因子を検討しTable 1に示した。対象疾患は肺癌が69%と大半を占め、次いで乳癌が10%，その他消化器癌、泌尿生殖器癌、原発不明癌が原疾患となっていた。組織型では腺癌が53%，扁平上皮癌16%，肺小細胞癌15%と腺癌が圧倒的に多かった。転移性脳腫瘍診断時の自覚症状は、四肢運動障害、頭痛、記憶力低下や見当識障害等の前頭葉症状が多く、痙攣発作は5例のみであった。

放射線治療は6MVライナックX線を用いた。照射野は110例中72例に全脳照射が行われた。1990年以前は転移性脳腫瘍に全脳照射が行われたが、1991年以降は単発性転移には局所照射、多発性転移の場合のみ全脳照射を行っている。照射法は2Gy×5/weekにて総線量40-50Gyと、3Gy×5/week

Table 1 Clinical Background

	Lung	Breast	GI tract	Others	Total
No. of patients	76 (69%)	11 (10%)	7 (6%)	16 (15%)	110 (100%)
Age	60.1	53.5	57.1	52.3	58.4
Histology					
adenoca.	35 (46%)	11 (100%)	7 (100%)	6 (38%)	59 (53%)
squamous cell	16 (21)	—	—	2 (12)	18 (16)
small cell	16 (21)	—	—	—	16 (15)
large cell	3 (4)	—	—	—	3 (3)
others	6 (8)	—	—	8 (50%)	14 (13)
Symptoms					
none	8 (9%)	1 (7%)	—	3 (15%)	12 (9%)
paralysis	35 (37)	3 (22)	3 (37%)	8 (40)	49 (34)
headache	25 (27)	7 (50)	4 (50)	2 (10)	38 (27)
frontal lobe	20 (21)	1 (7)	1 (13)	4 (20)	26 (19)
convulsion	2 (2)	2 (14)	—	1 (5)	5 (4)
others	1 (1)	—	—	1 (5)	5 (4)
unknown	3 (3)	—	—	1 (5)	4 (3)
Dose					
27-29Gy	5 (7%)	—	2 (29%)	1 (6%)	8 (7)
30-39	35 (46)	4 (36%)	2 (29)	5 (32)	46 (42)
40-49	13 (17)	1 (9)	1 (13)	1 (6)	16 (15)
50-59	23 (30)	6 (55)	2 (29)	8 (50)	39 (35)
60	—	—	—	1 (6)	1 (1)

で30Gyの2通りの方法が主に用いられた。照射線量と各々の線量における患者数をTable 1に示した。

治療前のCT像は、治療が完遂された110例中81例で検討できた。CT所見と治療効果の関連を検討するため、以下の因子について解析した。すなわち、(1)腫瘍の長径、(2)腫瘍サイズを計測した部位における周囲浮腫長径、(3)転移病巣数、を計測した。多発性転移の場合は、最大腫瘍径を用いた。浮腫サイズについてはさらに、“浮腫/腫瘍”比(Edema/Tumor ratio : E/T ratio)を算出した。

治療効果の判定は、治療後約1カ月以内にCT検査が行われ、CT所見上腫瘍が完全に消失した場合(CR)、1/2以下に縮小した場合(PR)、ほとんど変化のない場合(NC)、治療にかかわらず増大した場合(PD)に分けた。臨床症状の改善に対する評価は、治療後約1カ月以内に、0：治療前無症状で判定不能、1：症状消失、2：症状改善、3：不变、4：悪化の5段階とした。

統計処理は主にFisherのプログラムを用い、生存曲線作成はKaplan-Meier法、生存曲線の検定はgeneralized Wilcoxon法を用いた。多変量解析にはSPSSのプログラム中、Cox-regression analysisによった。生存曲線以外の2群間の有意差検定は検定を行い、P < 0.05以下の場合を有意とした。

結 果

1. 各種因子と症状の改善

放射線治療による臨床症状の改善をTable 2に示した。110例中2例は症状が完全に消失し、61例に改善がみとめられた。12例は治療前より症状がなく、6例は記載が不明瞭で判定不能なため削除すると、症状改善率は66%となった。照射線量が症状改善に及ぼす影響を検討するため、32Gy以下(平均30.1Gy)照射群と40Gy以上(平均48.2Gy)群で比較すると、それぞれの症状改善率は64%および72%となり、両群間に差異を認めなかった(p = 0.128)。患者の背景因子では患者数の多い肺癌とそれ以外、組織診では腺癌とそれ以外で比較したが、差異はみられなかった。CT所見と症状の改善では、転移病巣数、腫瘍サイズ、腫瘍周囲の浮腫の各因子について、症状改善との関連を比較すると、転移病巣数のみ有意に関与する因子となった。したがって、放射線治療により転移性脳腫瘍による症状の改善を目指す場合、臨床的所見やCT所見から有効性を予測することは困難であった。

2. 転移性脳腫瘍患者の生存曲線

転移性脳腫瘍に対して放射線治療が完遂できた患者110例の生存曲線をFig.1に示した。Fig.1上段は全症例の生存曲線を、中段は原発巣毎の生存曲線、下段は肺癌を組織型で腺

Table 2 Relationship between the clinical background and improvement of symptoms

	Total	Effect*					P value
		0	1	2	3	4	
Dose							
27-32Gy (3Gy fx)	47	5 (11%)	—	27 (57%)	9 (19%)	6 (13%)	0.128
40-60Gy (2Gy fx)	57	7 (12)	2 (4)	34 (59)	13 (23)	1 (2)	
Primary							
lung	70	8 (12%)	1 (1%)	40 (57%)	15 (21%)	6 (9%)	0.486
others	34	4 (11)	1 (3)	21 (62)	7 (21)	1 (3)	
Pathology							
adeno	56	3 (5%)	—	37 (66%)	13 (24%)	3 (5%)	0.748
others	48	9 (19)	2 (4)	24 (50)	9 (19)	4 (8)	
Number							
0-1	32	4 (13%)	1 (3%)	22 (69%)	3 (9%)	2 (6%)	0.039
=>2	49	8 (16)	—	24 (49)	14 (29)	3 (6)	
Size							
0-2cm	36	7 (20%)	18 (50%)	8 (22%)	3 (8%)	—	0.447
>2cm	45	5 (11)	1 (2)	28 (62)	9 (20)	2 (5)	
E/T ratio							
=<2	47	7 (15%)	—	30 (64%)	8 (17%)	2 (4%)	0.273
>2	34	5 (15)	1 (3)	16 (47)	9 (26)	3 (9)	
Edema (area)							
0-6cm	42	8 (19%)	—	24 (57%)	7 (17%)	3 (7%)	0.679
=>7	39	4 (10)	1 (3)	22 (56)	10 (26)	2 (5)	

Effect* 0 : effect was not evaluated because of no symptom before treatment.

1 : symptoms were completely disappeared. 2 : symptoms were improved.

3 : symptoms were not changed. 4 : symptoms were worsened.

癌とそれ以外、に分類した場合の生存曲線を示している。全ての生存曲線に共通することは、75-80%の患者が1年内に死亡し、転移性脳腫瘍の患者の予後は極めて不良であった。疾患による比較では、肺癌は放射線治療にかかわらず、治療後1年以内の死亡が多く、1年生存率は18%でその後も生存率は低下し、2年生存率3%となった。肺癌以外の疾患からの転移も、肺癌と同様に1年以内の死亡が多いが、1年半以上生存した場合は、その後の長期生存がみられた。しかし肺癌以外は患者数が少ないとため、両者の差異是有意にならなかった(肺癌:乳癌, p = 0.094)。肺癌の組織型による比較では、腺癌群にやや長期生存者がみられたが、両者の差異は有意ではなかった(p = 0.130)。

初回治療から転移性脳腫瘍発生までの期間が、転移発生後の生存期間におよぼす影響を、1年以下と1年を越えた群に分けFig.2に示した。Fig.2は上段より患者全体、肺癌のみ、肺癌以外の3群について検討したが、いずれの群でも生存率に差異を認めなかつた。転移発生までの期間を6, 18, 24ヶ月として検討したが、やはり差異はみられなかつた。

3. 各種因子による肺癌の転移性脳腫瘍の予後の解析

治療前CT所見の転移巣数、腫瘍サイズ、浮腫の因子により、臨床症状の改善率を検討した場合、CT所見は症状改善

の予測因子とはならなかつた。これらの因子が症例数の多い肺癌に対し、予後因子となるか否かを検討しFig.3に示した。転移巣数は1ヶと2ヶ以上、腫瘍サイズは2cmまでと2cmを越えるもの、浮腫はE/T ratioが2以下とそれを越えるもの、に分類した。いずれの場合も生存曲線に差異がなく、CT所見から生存期間を予測することはできなかつた。

本検討における放射線治療の総線量は、27-32Gy群と48-50Gyに大別される。以前は50Gyの照射を基本的治療としていたが、最近は30Gyを2週間で照射する方法が頻用されている。Fig.4上段は肺癌の転移性脳腫瘍に46-50Gy照射した群と、30Gy照射群で生存曲線を比較した。過去の治療例の比較で両者は治療の時期が異なり、正確に比較することはできない。しかし、50Gy照射群の方が30Gy短期照射群より有意に生存期間が延長した(p = 0.0076)。

放射線による症状改善の解析の対象となった肺癌62例について、予後との関係を検討した。症状完全消失1例、改善40例をまとめて症状改善群とし、変化なしおよび増悪群21例と生存率を比較してFig.4中段に示した。症状改善群は非改善群に比べて、生存率が有意に延長していた(p = 0.0006)。

治療前のCT所見が確認できた肺癌64例中、41例は治療約1カ月以内のCTが参照でき、CT上治療効果の判定が可能で

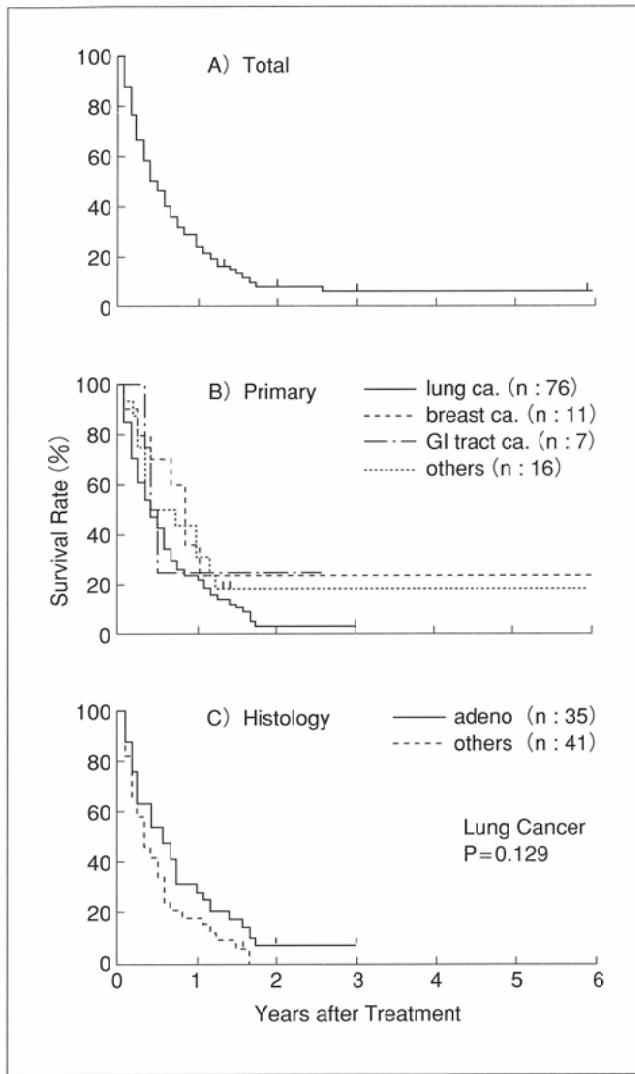


Fig.1 Survival curves of patients with brain metastases : (upper column) total patients, (middle column) patients with lung cancer, breast cancer, GI tract cancer or others, and (lower column) patients with adenocarcinoma or other histology in lung cancer.

あった。CR 2例、PR19例、NC16例、PD 4例となったが、CR 2例とPR19例を寛解群とし、それ以外の群と生存曲線を比較した。しかし、CT上の効果は生存率に反映されず、両者の間に差異を認めなかった(Fig.4下段)($p = 0.692$)。

肺癌の転移性脳腫瘍の放射線治療において、上記の照射線量、臨床症状改善、組織型、転移出現までの期間、サイズ、転移巣数、浮腫、CT所見の因子の影響を、多変量解析で検討した結果をTable 3に示した。これらのうち、 $Sig < 0.10$ を有意の傾向がみられる因子とすると、臨床症状改善と照射線量(32Gy以下と40Gy以上)が同時に予後関連因子となつた($Sig. = 0.0505$)。

考 察

癌治療は予後の改善が治療法の選択で優先されるが、転移性脳腫瘍では臨床症状の改善も、QOL向上のため極めて重要である。本検討では、放射線治療による症状改善は66

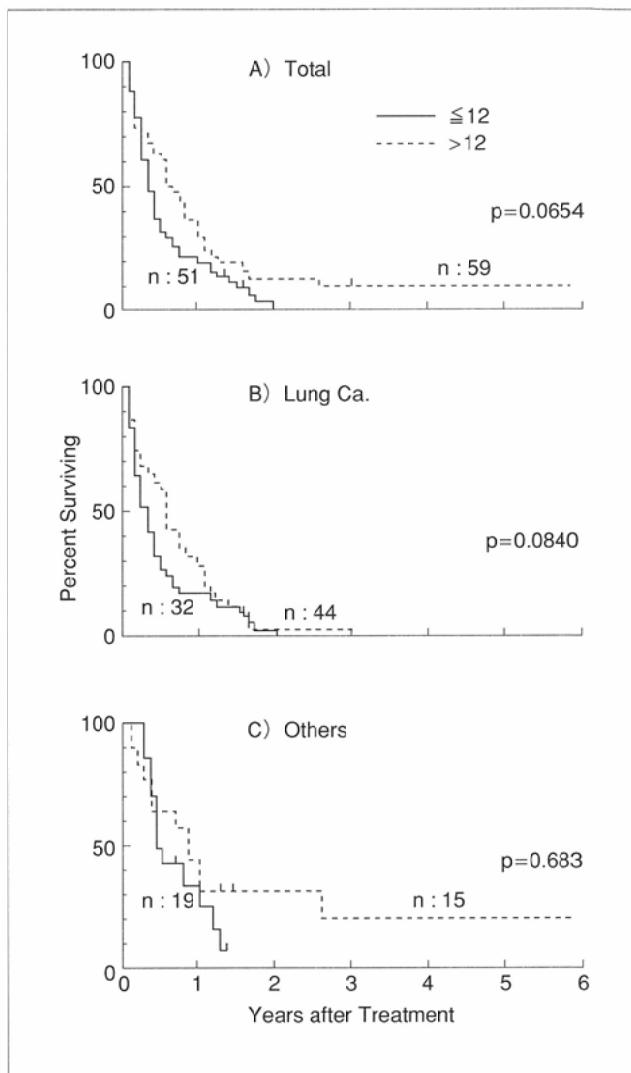


Fig.2 Survival curves of patients with brain metastases who had metastatic lesions within 12 months after the first treatment and over 12 months : (upper column) total patients, (middle column) lung cancer patients and (lower column) other cancer patients except lung cancer.

%に認められた。他の報告でも放射線治療による症状の改善率は50-90%程度としている^{3), 4)}。症状改善の治療前予測を可能とするため、原疾患、組織型、照射線量および、CT所見より得られた転移巣数、サイズ、浮腫の程度の各因子と症状改善の関係を検討した。これらの中、CTによる転移巣数のみが症状改善と有意な関連を示す因子となった。従来、照射法や原発巣は症状改善と関係しないと報告されている^{3), 4)}。本検討結果もこれらの報告と一致していた。

転移性脳腫瘍の予後関連因子には種々の報告がある。放射線科医が扱う転移性脳腫瘍は、一般に脳外科医が“手術適応無し”とした症例が多く、脳外科医が扱う病気に比して予後不良である³⁾。対象は本検討と同様に肺癌が60-70%を占め、多発性転移が多い。原発巣では肺癌とその他の癌からの転移に分けた場合、肺癌では長期生存を期待できないが、乳癌や頭頸部癌、子宮癌、原発不明癌の転移では比較的予後が良好の場合があるとされている⁵⁾。肺癌では転移性脳腫瘍発症より1年以内に大半が死亡し、2年以上の生存

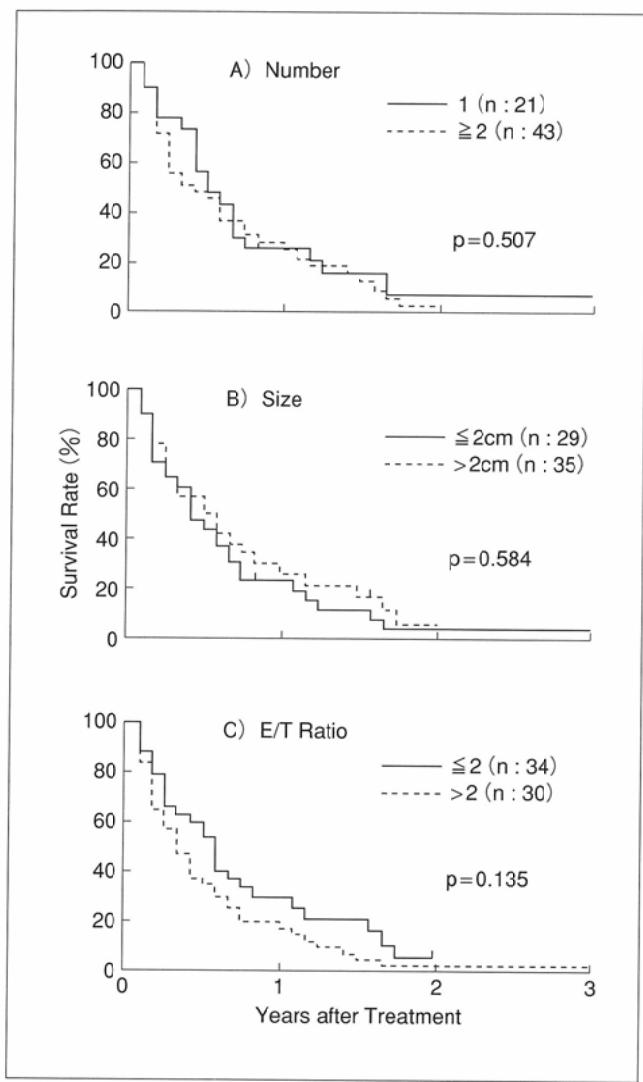


Fig.3 Survival curves of patients with brain metastases according to CT findings : (upper column)single brain metastasis or multiple metastases, (middle column)metastatic nodular lesions is = < 2 cm or over 2 cm, (lower column)edema/tumor ratio is = < 2 and over 2.

Table 3 Multivariable Analysis

Variable	Significance
Irradiation dose	.0505
Improvement of symptoms	.0505
Histology	.2576
Term between first treatment and recurrence	.3797
CT findings	
Size	.4158
Number of lesions	.8726
E/T ratio	.7202
Improvement of findings	.1590

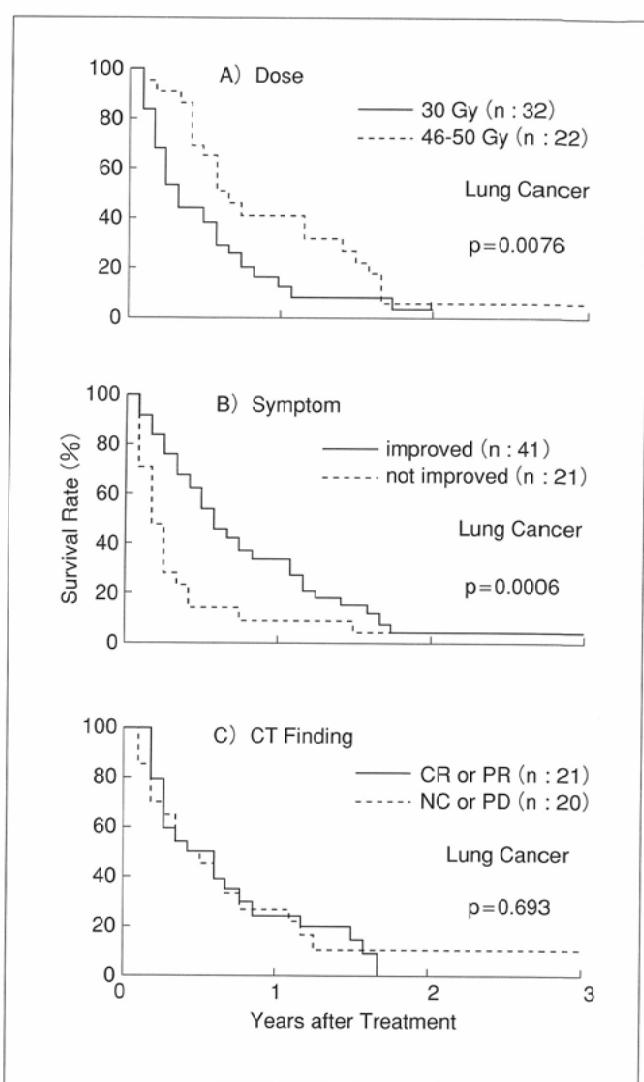


Fig.4 Survival curves of patients with brain metastases from lung cancer : (upper column)treated with irradiation of 30 Gy or 46-50 Gy, (middle column) whose CNS symptoms were improved by radiotherapy or were not improved, and (lower column) whose CT findings were improved by radiotherapy or not improved.

は稀である。本検討でも2年以上の生存は肺癌76例中1例(1%), その他34例中乳癌, 子宮頸癌, 直腸癌に各1例(9%)が認められた。

初回治療から転移出現までの期間を予後因子とする報告もある。Brownらは転移出現までの期間が長かった患者は、全身転移病巣も治療によく反応し、悪性度が低いことが予測されるとしている⁶⁾。本検討では、初回治療から12カ月以内の転移出現とそれ以後で分けた場合、有意差はみられなかったが、症例数が増加すると有意となる可能性がある。

CT所見の改善を予後因子とする報告もある。Kataokaらは転移性脳腫瘍の放射線治療後、CT上腫瘍が消失した例はNCより生存期間が長く、CT所見が予後を予測する上で有用としている⁷⁾。Brownらも治療後CTは予後予測の判定に役立つとしている⁶⁾。本検討ではCT所見と予後の間に関連を見いだすことができなかった。その原因として、本検討では治療後1カ月のCTを効果判定に用いたが、Brownらは治療後3カ月位してCRになるとしていることから⁶⁾、効果判定の時

期に問題があるのかもしれない。CTによる治療効果判定を予後因子とする場合、適切な判定時期を今後明確にする必要があると思われる。照射線量と予後に関して、予後と照射線量の関連は明確でないとする報告と^{7), 8)}、照射線量は多い方が生存期間が長いとする報告がある^{4), 9)}。土屋らは全脳照射と局所照射を併用し、全脳照射に予防効果があり、50Gy程度照射した方が30Gyより予後が良好としている¹⁰⁾。しかし、土屋らの対象は他の報告に比べて肺癌が少ない。本検討でも照射線量46-50Gy群は30Gy照射群に比べて、生存期間が有意に延長していた。さらに、本検討では多くの報告と同様肺癌が主体となっており、照射線量が予後に関連する可能性が示唆された。

転移性脳腫瘍は予後に関与する因子として、原発巣の制御や他の部位の転移が、極めて重要であるとする報告が多い^{11), 11)}。しかし、Kurzらは脳転移のみで他臓器転移がなく、原発は制御されている症例と、脳転移以外の転移病巣が存在する症例を比較し、両者の平均生存期間に差異がなかったとしている⁵⁾。一方、Borgeltらは原発巣の状態や他の転移の状態は、乳癌では予後因子にならないが、肺癌では他の病巣がない場合は生存期間が長くなったとしている⁹⁾。本検討では転移性脳腫瘍出現時期に、十分な全身検索を行われていないことや、他の転移巣があっても直接死因を断定することが困難な場合が多く、この点は明らかにすることことができなかつた。

最近、QOLの面から脳の慢性放射線障害が問題となり、障害関連因子として照射線量以外に、照射法(1回線量、照

射期間、照射野)が大きく関連することが指摘されている^{5), 8), 12), 13)}。長期の予後が期待できる場合は、障害の少ない方法を選択することが必要になる。DeAngelisらは単発性で腫瘍を切除した“良好な予後が期待できる患者”には、通常の1.8-2.0Gyで40-45Gy照射した方がよいとしている⁸⁾。BrownらやBorgeltらも肺癌とそれ以外の癌からの転移性脳腫瘍は別個に考えた方が良いとしている^{6), 9)}。本検討は放射線障害の発生を解析できていないが、照射線量と照射法を肺癌とそれ以外に分ける必要性は、示唆されたと考えている。

ま と め

110例の転移性脳腫瘍に対し、放射線治療による症状改善と予後因子の検討を行った。患者の構成は肺癌76例、乳癌11例、消化器癌7例、その他であった。照射線量、原発巣、転移出現までの期間、組織型、症状、転移巣数、浮腫、サイズ、を因子として、症状改善との関連を検討すると、転移巣数のみが有意に症状改善と関連した。2年以上の生存は治療を完遂した肺癌76例、乳癌11例、子宮癌2例、直腸癌7例中各1例合計4例に認められた。患者の多かった肺癌について、上記各因子および治療による症状改善と予後の関連を検討すると、照射線量30Gyと46-50Gy、治療により症状が改善したか否かにより、予後に有意差がみられた。上記の因子を用いて多変量解析を行った結果、放射線による臨床症状改善と照射線量(32Gy以下と40Gy以上)のみが、同時に予後関連因子となった(Sig. = 0.0505)。

文 献

- 1) 早川徹、吉峰俊樹、有田憲生、最上平太郎、中川秀光：脳転移に対する局所的治療の進歩、癌と化学療法、17: 761-770, 1990
- 2) Dun-Bing Chang, Pan-Chry Yang : Late survival of non-small cell lung cancer patients with brain metastases. Chest, 101 : 1293-1297, 1992
- 3) Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al : The palliation of brain metastases: Final results of the first two studies by the radiation therapy oncology group. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 6: 1-9, 1980
- 4) Hendrichson FR : The optimum schedule for palliative radiotherapy for metastatic brain cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2 : 165-168, 1977
- 5) Kurtz JM, Gelber R, Brady L, et al : The palliation of brain metastases in a favorable patient population : a randomized clinical trials by the radiation therapy oncology group. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 7:891 -895, 1981
- 6) Brown SB, Brant-Zawadzki M, Eifel P et al : CT of irradiated solid tumor metastases to the brain. Neuroradiology, 127-131: 1982
- 7) Kataoka M, Inatsuki S, Kawamura M, et al : Treatment Response on CT scan in patients with brain metastases treated with irradiation. Radiat Med, 9 : 41-46, 1991
- 8) Lisa M. DeAngelis, Lynda R, Mandell, et al : The role of post-operative radiotherapy after resection of single brain metastases. Neurosurgery, 24:798-805, 1989
- 9) Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al : The palliation of brain metastases: Final results of the first two studies by the radiation therapy oncology group. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 6 : 1-9, 1980
- 10) 土屋美和子、篠崎淳、橋田巖、他：脳転移の放射線治療、癌の臨床、35 : 9-14, 1989
- 11) Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME and Lee JJ : Surgical treatment of multiple brain metastases. J Neurosurg, 79:210-216, 1993
- 12) Young DF, Posner JB, Chu F, et al : Rapid-course radiation therapy of cerebral metastases : results and complications. Cancer, 34 : 1069-1076, 1974
- 13) 浅井昭雄、松谷雅生、高倉公明：脳腫瘍放射線治療後の亜急性障害としての脳萎縮と痴呆、癌の臨床、33 : 753-761, 1987.