



Title	Low-grade Cerebral Astrocytomaの放射線治療成績-SurvivalとQOL-
Author(s)	根本, 建二; 山田, 章吾; 高井, 良尋 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1997, 57(6), p. 336-340
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/17143">https://hdl.handle.net/11094/17143</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

# Low-grade Cerebral Astrocytomaの放射線治療成績 —SurvivalとQOL—

根本 建二 山田 章吾 高井 良尋 小川 芳弘 角簾 芳久 有賀 久哲

東北大学医学部放射線医学教室

## Radiation Therapy for Low-Grade Astrocytomas: Survival and QOL

Kenji Nemoto, Shogo Yamada, Yoshihiro Takai,  
Yoshihiro Ogawa, Yoshihisa Kakuto  
and Hisanori Ariga

From 1980 to 1994, 59 patients with a diagnosis of low-grade astrocytoma were treated in our hospital. We analyzed survival, prognostic factors and quality of life (QOL) in survivors who had been recurrence free for at least 2 years. The overall 2-, 5-and 10-year survival rates were 75, 65 and 49 % respectively. The major prognostic factors were field size (the smaller, the better) and age (the younger, the better) according to Cox regression analysis. Quality of life was evaluated in the 20 patients who had survived at least 2 years without tumor regrowth. Performance status was good in most of the patients, and 17 (85%) patients were intellectually and physically normal. Headache, fatigue and memory difficulties were the major clinical complaints of these patients and were observed in 7 (35%), 6 (30%) and 7 (35%) of the patients, respectively, although severe symptoms were rare.

### はじめに

Low-grade astrocytomaの治療成績は近年多くの報告があるが<sup>1)-7)</sup>, 未だに不明の点も多く, 適応, 至適照射野, 至適線量分割法, 予後因子などに関しては未だに一定の結論は出されていない。

また, 近年医療におけるQOLの重要性が言われるようになってきているが, これは, 特に比較的高率に長期生存が得られる際にはより一層重要であると考えられる。Low-grade astrocytomaは比較的高率に長期生存が期待できる腫瘍であるが, そのQOLの評価の報告は少ない<sup>8),9)</sup>. そこで今回われわれはlow-grade astrocytomaの治療成績の解析と長期生存例のQOLにつき検討したので報告する。

### 対象および方法

1980年～1994年に東北大学医学部附属病院で放射線治療を行った組織学的に確認されたテント上のlow-grade astrocytoma 59例を対象とした。性別では男性39例, 女性20例, 年齢は7-69歳で平均は37歳であった。WHOによる組織分類はgrade Iが3例, grade IIが52例, 単にlow-gradeとされていたものが4例であった。明らかに予後が良いpilocytic astrocytomaやoptic gliomaは検討の対象から除外した。性別, 年齢, WHOによるgrade, 腫瘍部位をTable 1に示す。

治療は原則として腫瘍摘出, またはbiopsy後に放射線治療を行った。手術の程度はtotal removal, subtotal/partial removal, biopsyがそれぞれ13, 13, 31例であった。2例は剖検にてlow-grade astrocytomaであることが確認されたものであった。放射線治療は10MVX線を用い, 照射野は全脳照射後に局所照射を行ったもの, 初めから局所照射のみを用いたものがそれぞれ23, 36例であった。分割法は通常照射法(2Gy×5/week)を用いたものが44例, 不均等分割照射(5Gy×1+1Gy×4/week)が15例であった。不均等分割照射は鎌田<sup>10)</sup>の変法を用い, 1回大線量間の再酸素化の時間を十分とり, さらに1回大線量の間に起きる再増殖を相殺する目的で, 1週間に5Gyを1回と1Gyを4回照射する方法を用いた。照射線量は通常分割法では平均56.6Gy(20-60Gy), 不均

Research Code No. : 602

Key words : Radiotherapy, Low-grade astrocytoma, QOL

Received Sep. 24, 1996; revision accepted Mar. 21, 1997

Department of Radiology, Tohoku University School of Medicine

Table 1 Patients Characteristics

Sex	
Male	39
Female	20
Age	
Range	7-69
Mean	37
Grade	
I	3
II	52
Low-grade	4
Location	
frontal	22
temporal	8
occipital	4
parietal	10
basal ganglia/thalamus	9
lateral Vent.	1
hypothalamus/3rd Vent	3

Table 2 Performance Status Classification

Class
1 Intellectually and physically able to go to work or school; neurologic findings minor or not present
2 Intellectually intact and physically able to be at home, although nursing care may be required; neurologic findings present but not a major factor
3 Major neurologic findings requiring nursing care and supervision
4 Requires hospitalization and is in serious physical and neurologic state

(North CA et al; Cancer 66: 6-14, 1990)

等分割照射では平均55.7Gy(50-63Gy)で、全体の平均照射線量は56.3Gyであった。ACNU(1mg/kg、週1回静注)を中心とした化学療法は全体で41例で併用されていた。

生存率の計算はKaplan-Meier法を用いて行い、生存率の差の検定はlogrank testを用いて行った。予後因子の分析はCoxの多変量解析を用いた。

QOLの評価は腫瘍自体の影響をなるべく除外するために、2年以上の生存例で、臨床的あるいは画像的に腫瘍の再増殖を認めない20例に対して行い、Northら<sup>9</sup>のperformance status(以下、PSと略す、Table 2)と頭痛、不眠、傾眠傾向、めまい、恶心、記名力障害、易疲労感などの臨床的な症状を用いて評価した。症状の程度は、なし、軽度、重度の3段階のデジタルスケールを用い、原則として患者本人に評価させた。

## 結果

全症例の生存率曲線をFig.1に示す。生存率は5年62%、10年49%であった。死亡例は全例が原病死であった。

手術の程度別の生存率をFig.2に示す。腫瘍が部分切除された群で5年生存率が、腫瘍が全摘された症例で10年生存率がやや良好な結果であったが、各群間に統計的な有意差は認められなかった。

照射野別の生存率曲線をFig.3に示す。局所照射のみの成績と比較して全脳照射を併用した症例の予後はやや不良であったが、統計学的な有意差は認められなかった。

分割法別の生存率曲線をFig.4に示す。通常分割照射を用いた群でやや予後が良好であったが、これに関

しても統計的な有意差は認めなかった。

腫瘍体積別の生存率曲線をFig.5に示す。腫瘍体積の算出はCTを用いたものとMRIを用いたときではその評価が異なると考えられる。今回は治療前にMRIを施行されている症例に限って評価し、T2強調画像の高信号部分を示す部分の体積とした。体積の計算はT2強調画像で高信号を呈する範囲を3方向計測し、それらの積に $\pi/6$ をかけたものとした。体積が50cm<sup>3</sup>以下の群とこれを超える群とを比較したが、体積の小さな群で予後が良好であった。両群間のp値は0.053であった。

年齢別の生存率曲線をFig.6に示す。20歳未満、20-39歳、40歳以上の3群に分けて検討したが、年齢が若いほど予後が良好であった。各2群間での比較では、40歳以上群と20歳未満群、20-39歳群との差は、p値がそれぞれ0.052、0.062であったが、全体をまとめての検定ではp値は0.040であり、統計学的に有意であると考えられた。

予後因子を検討するためにCoxの多変量解析を行った(Table 3)。検討した因子は年齢、性別、組織学的grade、手術の程度、化学療法の有無、線量、分割法、全脳照射の有無、照射野の大きさであるが、これらのうち年齢、照射野

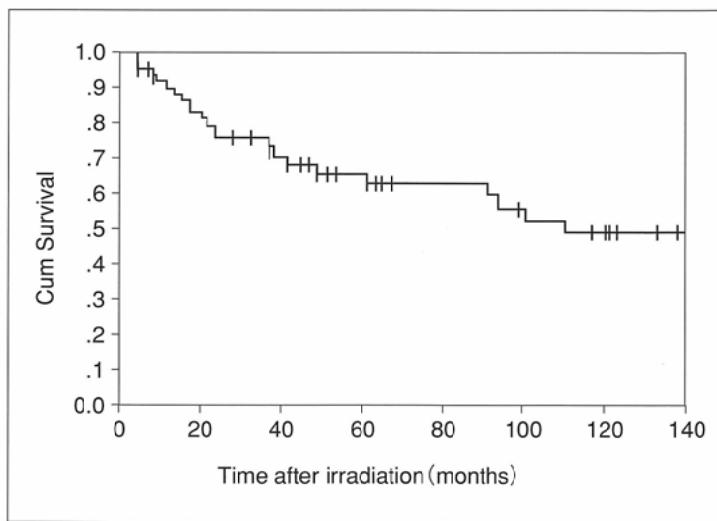


Fig.1 Survival of all patients

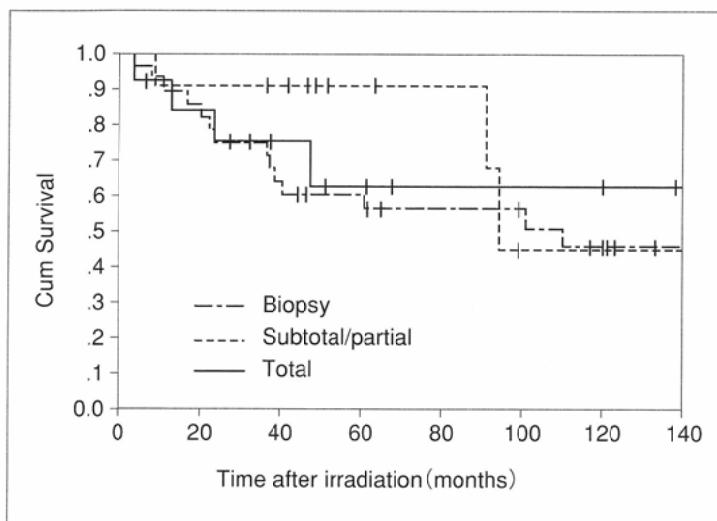


Fig.2 Survival by extent of surgery

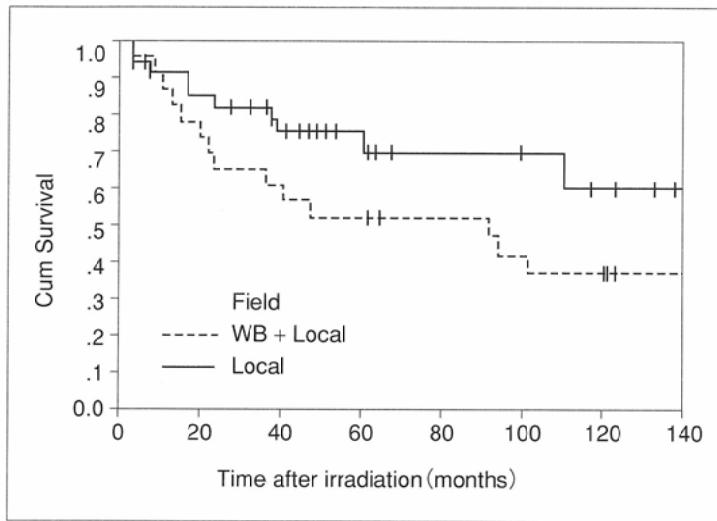


Fig.3 Survival by radiation field

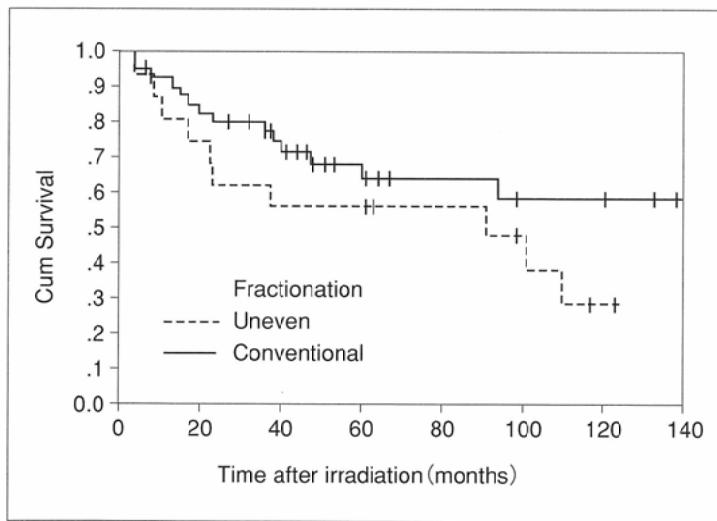


Fig.4 Survival by fractionation

の大きさが有意な因子であった。

2年以上非再発生存している20例のPSをTable 4に示す。PSは全体でclass 1, 2, 3, 4がそれぞれ17, 2, 1, 0例で

あり良好な状態を維持している症例が多かった。Class 3の症例は組織学的にはgrade Iで、手術で全摘後の症例で、放射線は通常分割法で局所に20Gyで照射を中止した症例であった。これ以外にはclass 2の症例が2例あるのみで、全体には良好なPSを維持しているものが多かった。このため、PSに関与していると考えられる因子は今回の結果からは明らかにできなかった。少なくとも局所再発が認められない症例では良好なPSが維持されている場合が多かった。

同様に2年以上非再発生存している症例の、日常問題となる臨床症状をTable 5に示す。頭痛、易疲労感、記名力障害を訴える症例がそれぞれ7(35%), 6(30%), 7(35%)例と多かったが、日常生活に支障を来す重篤なものは認められなかった。

## 考 察

Low-grade astrocytomaの治療における放射線治療の意義は未だに確立されていない。放射線治療が有効であるとする報告としては、Fazekas<sup>3)</sup>はgrade I, II astrocytomaの治療に於いて、腫瘍が全摘できた症例では照射の効果はなかったが、不完全切除例では有意に予後を改善し、その効果は線量依存性であったと報告している。また、Leibelら<sup>11)</sup>は放射線治療は subtotal resectionが施行されたlow-grade gliomaで5年生存率を19%から46%に改善したと報告している。Shibamoto<sup>7)</sup>らも同様に手術単独群と比較して照射併用群の予後が良好であったと報告している。これに対して、Lawsら<sup>12)</sup>やUihleinら<sup>13)</sup>は放射線治療はlow-grade astrocytoma, gliomaの予後を改善しないと報告している。また、Vechtら<sup>14)</sup>は35歳以下のlow-grade gliomaでは放射線治療は予後を改善しないと報告している。放射線治療の副作用に關しても、Northら<sup>9)</sup>は照射の有無で知能低下の頻度は変わらなかったとしている一方で、Ellensbergら<sup>15)</sup>は小児の脳腫瘍においては放射線治療は知能を低下させるとしているなど、一定の結論は出でていないようと思われる。場合によっては照射が本来不要な症例に放射線治療を行い副作用を来すことも考えられ、放射線治療の適応に關してさらに検討が必要と思われる。われわれの施設ではほぼ全例に放射線治療が施行されていたことと、知能低下の危険の大きい5歳以下の小児がいなかったため検討できず、今後の検討課題と考える。

Low-grade astrocytoma, gliomaの治療成績は5年生存率で見ると比較的良好な治療成績が報告されているが、10年生存率は必ずしも良好な結果が得られておらず、10-20%台の報告が多い<sup>1)-3)</sup>。これと比較してわれわれの成績は5年生存では今までの報告と大差なかったが、10年生存率は49%と良好であった。今回検討した症例に関しては、過去の報告と比較して、症例の内訳や治療

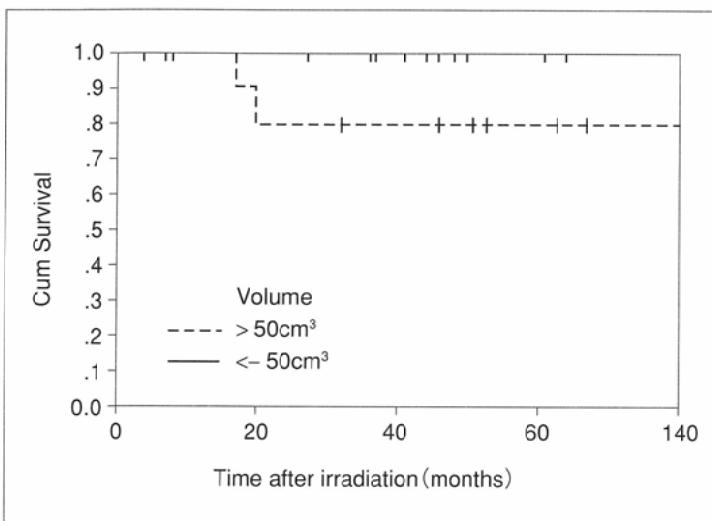


Fig.5 Survival by tumor size

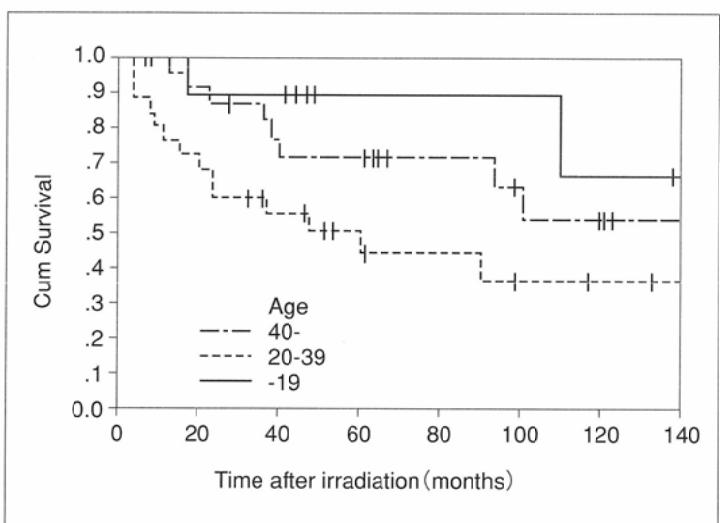


Fig.6 Survival by age group

法に関して大きな差は認められず、治療成績が良好であった原因は不明であるが、われわれの治療した症例では1987年以降ほとんどの症例でMRIが施行されており、MRI無しで治療した時と比較して腫瘍の範囲をより正確に評価できたことが良好な長期治療成績の一因であった可能性はある

Table 3 Multivariate Cox Proportional Hazard Survival Analysis

Prognostic factor	Hazard ratio	P value
Age	0.11	0.0009
Sex	0.57	0.12
WHO grade	7.60	0.99
Extent of surgery	0.017	0.95
Radiation dose	0.10	0.11
Whole brain irradiation	0.15	0.80
Fractionation	0.78	0.18
Local field size	0.052	< 0.0001
Chemotherapy	0.16	0.75

と考える。

Low-grade astrocytomaの予後因子としては今まで組織型<sup>1,5),6)</sup>、年齢<sup>2,7),9)</sup>、手術の程度<sup>9)</sup>、性別<sup>5,9)</sup>、腫瘍体積<sup>6)</sup>などが挙げられている。今回のわれわれの検討では年齢、照射野の大きさが有意な予後因子であった。すなわち、年齢が若いほど、照射野の大きさは小さいほど予後が良い傾向であった。照射野の大きさに関しては、われわれの施設では原則として腫瘍の辺縁から1cm程度のマージンを取った照射野を用いているので、照射野の大きさは腫瘍体積と密に相関すると考えられた。また実際にMRI施行例に限ってT2強調画像での高信号域の体積別の生存率を検討したが、体積の小さなものの予後が良好な結果が得られ、Mirabellら<sup>6)</sup>の腫瘍体積が重要な予後因子であるとする結果と一致するものと思われる。

Boyagesら<sup>5)</sup>はgrade I/II astrocytomaで60Gy未満、60-70Gy、70Gy以上で生存率に差がなかったとしている。Ruttenら<sup>4)</sup>はgrade I/II astrocytomaの治療で50Gy以上照射された群と50Gy未満の群でmedian survivalに差が無かったと報告している。これに対してFazekas<sup>3)</sup>は局所制御率は800-1500retの間で線量依存性に向かっていたと報告している。至適線量に関しては、未解決の問題である放射線治療の適応ということも含め、今後prospective random trialで検討されるべきであろうと考えられる。

Bullardら<sup>16)</sup>はoligodendroglomaの治療で、全脳照射と局所照射で治療成績に差がなかったと報告している。またScanlonら<sup>17)</sup>はastrocytomaの治療で、全脳照射を行った群の治療成績がむしろ不良であったと報告している。今回のわれわれの検討では、多変量解析では有意な因子ではなかったが、全脳照射と局所照射を組み合わせた群と、局所照射のみの群では、局所照射のみを行った群の方がやや治療成績が良好であった。加えて、腫瘍の再増殖が原発部位から離れた場所から起きた症例は今回の検討対象の中には認められなかっ

Table 4 Performance Status by Treatment

PS	Class 1	Class 2	Class 3	Class 4
Surgery				
Total removal	4	0	1	0
Subtotal/partial	5	1	0	0
Biopsy alone	7	1	0	0
Field				
WB+Local	4	0	0	0
Local alone	13	2	1	0
Fractionation				
Conventional	15	2	1	0
Uneven	2	0	0	0
Total	17	2	1	0

Table 5 Clinical Symptoms of Long Term Survivors

Symptoms	None	Mild	Severe
Headache	13	7	0
Fatigue	14	6	0
Sleepiness	15	4	1
Sleeplessness	17	3	0
Vertigo	17	3	0
Nausea	19	1	0
Memory difficulties	13	5	2

た。したがって、照射野に関しては局所のみの照射で十分であると考えられる。

Northら<sup>9)</sup>はgrade I/II gliomaの患者の治療後のQOLについて検討し、全体としては手術後2年から12年までの長期生存例ではその67%が正常な生活が可能であったとしている。

Kleinbergら<sup>8)</sup>は種々のgliomaの1年以上の無病生存例を検討し、照射終了時のKarnofsky Performance Statusの平均が84であり、以後の経過観察で悪化することは無かったと報告している。われわれの検討でも2年以上の非再発生存例20例に關して検討したが、1例を除き良好なPSが得られており、ほぼ満足のいくべき結果であった。

今回のように主観的な尺度を用いたQOLの検討では、low-grade astrocytomaの長期無病生存例では良好なQOLが維持されている症例が多かったが、患者の情緒面などに関しては主観的な評価と客観的な評価には開きがあるとする報告があり<sup>18)</sup>、また、主観的には障害が無いと思われる症例でも客観的な知能、情動テストを用いた評価では問題があるという報告もなされている<sup>18)-21)</sup>。したがって、客観的な評価も交えたQOLの指標も今後開発される必要があると考えられた。

## 文 献

- 1) Shaw EG, Scheithauer BW, Gilbertson DT, et al: Postoperative radiotherapy of supratentorial low-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 663-668, 1989
- 2) Medbery III CA, Straus KL, Steinberg SM, et al: Low-grade astrocytomas: Treatment results and prognostic variables. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15: 837-841, 1988
- 3) Fazekas JT: Treatment of grades I and II brain astrocytomas. The role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2: 661-666, 1977
- 4) Rutten EHJM, Kazem I, Slooff JL, et al: Post operative radiation therapy in the management of brain astrocytoma-Retrospective study of 142 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 7: 191-195, 1981
- 5) Boyages J, Tiver KW: Cerebral hemisphere astrocytoma: Treatment Results. *Radiotherapy and Oncology* 8: 209-216, 1987
- 6) Miralbell R, Balart J, Matias-Guiu X, et al: Radiotherapy for supratentorial low-grade gliomas: results and prognostic factors with special reference focus on tumor volume parameters. *Radiotherapy and Oncology* 27: 112-116, 1993
- 7) Shibamoto Y, Kitakubo Y, Takahashi M, et al: Supratentorial low-grade astrocytoma: Correlation of computed tomography findings with effect of radiation therapy and prognostic variables. *Cancer* 72: 190-195, 1993
- 8) Kleinberg L, Wallner K, Malkin MG: Good performance status of long-term disease-free survivors of intracranial gliomas. *Int J Radat Oncol Biol Phys* 26: 129-133, 1993
- 9) North CA, North RB, Epstein JA, et al: Low-grade cerebral astrocytomas: Survival and quality of life after radiation therapy. *Cancer* 66: 6-14, 1990
- 10) 鎌田力三郎：不均等分割照射の臨床的研究。癌の臨床 22: 88-91, 1976
- 11) Leibel SA, Sheline GE, Wara WM, et al: The role of radiation therapy in the treatment of astrocytomas. *Cancer* 36: 1681-1689, 1975
- 12) Laws ER Jr, Taylor WF, Clifton MB, et al: Neurosurgical management of low-grade astrocytomas of the cerebral hemispheres. *J Neurosurg* 61: 665-673, 1984
- 13) Uihlein A, Colby MY Jr, Layton DD, et al: Comparison of surgery and surgery plus irradiation in the treatment of supratentorial gliomas. *Acta Radiol* 5: 67-78, 1966
- 14) Imperato JP, Paleogogos NA and Vick NA: Effect of treatment on long term survivors with malignant astrocytomas. *Ann Neurol* 28: 818-822, 1990
- 15) Vecht CJ: Effect of age on treatment decisions in low-grade glioma. *J Neurol Nuerosurg Psychiatr* 56: 1259-1264, 1993
- 16) Bullard DE, Rawlings CE, Philip B, et al: Oligodendrogloma-Analysis of the value of radiation therapy. *Cancer* 60: 2179-2188, 1987
- 17) Scanlon PW, Taylor WF: Radiotherapy of intracranial astrocytomas -Analysis of 417 cases treated from 1960 through 1969. *Neurosurgery* 5: 201-208, 1979
- 18) Taphoorn MJB, Heimans JJ, Snoek FJ, et al: Assessment of quality of life in patients treated for low-grade glioma: A preliminary report. *J Neurol Neurosurg Pscychia* 55: 372-376, 1992
- 19) Hochberg FH and Slotnick B: Neuropsychologic impairment in astrocytoma survivors. *Neurology* 30: 172-177, 1980
- 20) Marie JP, Coudin B, Gue'rin J, et al: Neuropsychologic impairment in adults with brain tumors. *Am J Clin Oncol* 10: 156-162, 1987
- 21) Ellenberg L, McComb JG, Siegel SE, et al: Factors affecting intellectual outcome in pediatric brain tumor patients. *Neurosurgery* 21: 638-644, 1987