The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	肺癌脳転移の放射線治療
Author(s)	笹井, 啓資; 小野, 公二; 平岡, 真寛 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1988, 48(5), p. 602-607
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18153
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

日本医放会誌：48（5），602—607，1988（昭63）

肺癌脳転移の放射線治療

京都大学医学部放射線医学教室（指導：阿部光幸教授）
笹井　啓資　　小野　公二　　平岡　真寛
筒井　一成　　高橋　正治　　阿部　光幸
京都大学結核胸部疾患研究所放射線部
浜　川　純　一　　灘　井　智代子

（昭和62年9月24日受付）

Radiation Therapy for Metastatic Brain Tumors from Bronchogenic Carcinoma

Keisuke Sasai, Koji Ono, Masahiro Hiraoka, Kazushige Tsutsui, Masaji Takahashi, Mitsuyuki Abe, Jun-ichi Hamakawa* and Chiyoko Nadai*
Department of Radiology, Faculty of Medicine and Chest Disease Institute*, Kyoto University

Research Code No. : 602

Key Words : Lung cancer, Brain metastasis, Radiation therapy

Sixty-two patients with brain metastases from bronchogenic carcinoma, treated by irradiation between April 1979 and March 1986, were reviewed. All patients received whole brain irradiation using lateral parallel opposed portals. Treatment was started with small daily doses of 0.5 to 0.7 Gy that were gradually increased to 1.8 to 2.0 Gy per day. In most cases, the planned dose ranged from 40 Gy to 50 Gy. The overal median survival in this series was 3.3 months with a 1-year survival rate of 8.9%. Significant neurologic improvement was obtained in 61% of the patients. Statistical analyses of the data revealed that patients without uncontrolled metastases to other organs had a significantlly longer survival than those with such metastases. Patients with mild or no neurologic deficits (neurologic function classes of RTOG 1 and 2) at the start of the irradiation to the brain showed the longest survival, and patients with normal serum lactate dehydrogenase (LDH) value also had a longer survival than those with abnormally high serum LDH value.

Fifteen patients failed to complete the protocol treatment, the main reason being deterioration or death. Few of them showed improvement in neurologic deficits. A significant relationship was observed between the incompletely irradiated group and the subgroups of patients with following factors: uncontrolled metastases to other organs, the high LDH value, leukocytosis or anemia.

はじめに

Chao[1]，Chu ら[2]の報告以来，転移性脳腫瘍に対する放射線治療について多くの検討がなされ，対症療法としての位置付けに加え，延命効果に関しても有用性が示唆されている．さらに，その放射線治療予後に影響する因子についても検討がなされている[3)~11)]が，その成果を実際の治療へ feed back させるところまでは十分至っていないように思われる．ところで肺癌の脳転移頻度は高率で，さらに原発巣制御の進歩による生存期間の延長につれて発生頻度が増加すると考えられ[3]，その治療は重要となっている．そこで，放射線治療を行った肺癌脳転移症例を対象として，予後に影響する因子を検討し，この結果を今後の治療計画に寄与させることを目的として本研究を行った．

方法と対象

1979年4月から1986年3月までの間に，京都大学結核胸部疾患研究所附属病院放射線科において，放射線治療を施行した原発性肺癌脳転移症例を研究対象とした．外来で放射線治療を行ったためなど病歴調査が十分施行できなかった症例，および未分化小細胞癌の全脳予防照射例を除外した62症例を検討した．この中には脳転移に対して外科療法が放射線治療に先立って行われた4例も含めた．放射線治療は原則として^{60}Coγ線を使用し，左右対向二門照射を全脳に対して行った．照射線量は総線量40Gy以上予定した．放射線照射は1日1回，1週5回の分割法を用い，1回50～70cGyから開始し，1週間以内に1回150～200cGyまで増量する漸増法を行った．副腎皮質ホルモン剤の投与はほぼ全例に行った．

対象62症例の性別，年齢別および病理組織別分布をTable 1に示したが，年齢別では60歳台が35%を占め，病理組織別では腺癌および小細胞癌が多かった．検討した項目としては，従来より予後に影響するとされる因子を中心に，脳転移に対して放射線治療を開始した時点におけるRTOG神経学的機能度分類（N.F.C.）[6]，原発巣の制御の有無，脳以外の制御されていない転移巣の有無，原発巣の病理組織型，血清LDH値，血中白血球数および血中ヘモグロビン量を選択した．N.F.C.は，神経症状良好群と不良群に分けて検討した．すなわち神経症状が軽度で家庭での療養が可能なN.F.C.（2）とそれより軽度なN.F.C.（1）を良好群とし，入院が必要なN.F.C.（3）以上を不良群として比較した．原発巣の病理組織型は化学療法および放射線に一般的に感受性の高い小細胞癌とそれ以外とを比較した．血清LDH値，血中白血数は本院の正常値群と高値群を比較したが，血中ヘモグロビン量は12g/dlを境界としてそれ以上を正常群それ未満を貧血群とした．全身状態（performance status）は重要な予後因子とされている[5)10)]が，神経学的症状がperformance statusに影響するという報告[4)]があるため今回は検討しなかった．生存期間は脳転移に対して照射開始日から計算し，生存率はKaplan-Meier法を用いて求めた．50%生存期間はBartholomewのパラメトリックな方法[12)]に従って求めた．各生存率曲線間の有意差検定にはLogrank testを用いた．また因子間相互の関係は2×2表法を用いたχ^2検定を行った[13)]．経過観察は1987年2月末までとし，全症例が追跡可能であり，この時点で，生存2例，死亡60例であった．生存例2例中1例は3年5ヵ月間，他は2年3ヵ月間生存中であった．

Table 1　Characteristics of 62 Patients with Brain Metastases from Bronchogenic Carcinoma (1979.4—1986.3)

Sex	
Male	48(77.4%)
Female	14(22.6%)
Age	
40—49	9(14.5%)
50—59	19(30.6%)
60—69	22(35.5%)
70—79	12(19.4%)
Histology	
Epidermoid carcinoma	10(16.1%)
Small cell carcinoma	21(33.9%)
Adenocarcinoma	23(37.1%)
Large cell carcinoma	7(11.3%)
Other	1(1.6%)

結　果

全62症例の生存率曲線をFig. 1に示す．50%生存期間は約3.3ヵ月，6ヵ月生存率33.8%，1年生存率8.9%であった．症状の改善について見ると，照射終了時の症状の記載が明らかで，かつ照射前に神経症状のあった54例を対象とする神経症状の改善の有無をFig. 2に示す．完全消失12例（22.2

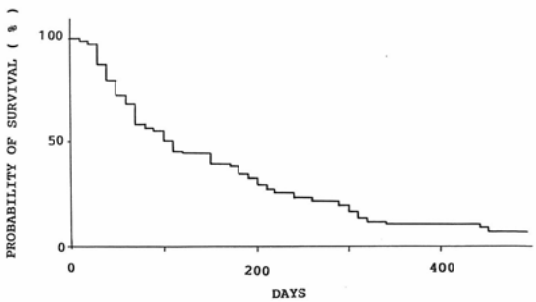

Fig. 1　Survival of 62 patients with brain metastases from bronchogenic carcinoma.

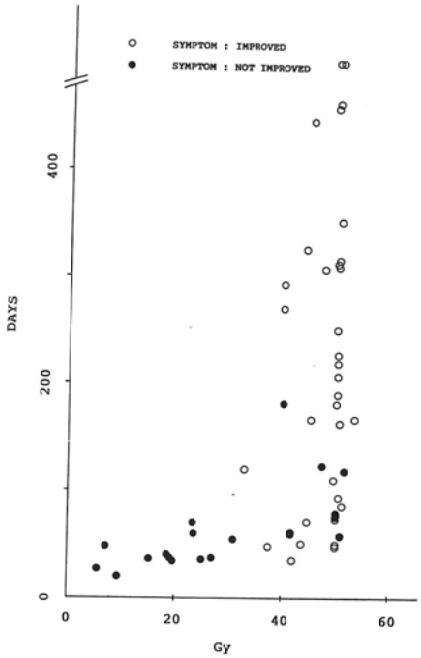

Fig. 2 Radiation dose, effect and survival.

Table 2 Specific neurologic symptom relief

	Number of Patients	Complete Response %	Overall Response %
Hemiparesis	24	13	63
Headache	16	38	75
Nausea or Vomiting	12	17	58
Cranial Nerve	9	11	56
Impaired Mentation	8	38	62
Convulsion	7	29	57
Lethargy	6	0	67
Cerebellar Dysfunction	5	0	40
Others	7	14	57

%），軽減21例（38.9%），不変および進行例21例（38.9%）であった．各々の神経症状についてその改善率を Table 2 に示したが，40から75%であった．予定線量の照射は47例（75.8%）で可能であり，照射中止群の主な理由は全身状態の悪化であった．

予後因子

各項目ごとに因子の有無により求められる2群の生存率曲線を比較したところ，脳以外の制御されていない転移巣の有無，神経学的機能分類，血清 LDH 値の3項目において明らかな有意差（$p<0.05$）が認められた．

脳以外の制御されていない転移巣は62例中43例に認められた．その転移部位を Table 3 に示したが，予後は脳以外の転移のある群の50%生存期間

Table 3 Sites of Extra-CNS Metastases in 62 Patients with Brain Metastases from Bronchogenic Carcinoma

Site of Metastasis	Number of patients	%
None	19	31
Lymph Node	19	31
Bone	17	27
Lung	13	21
Skin	4	6
Liver	4	6
Others	5	8

CNS : Central Nervous System

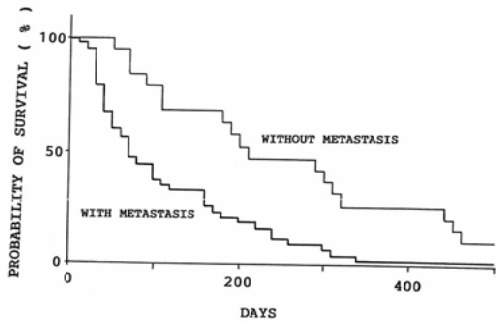

Fig. 3 Survival of 62 patients with brain metastases from bronchogenic carcinoma with and without unocontrolled metastases to other organs.

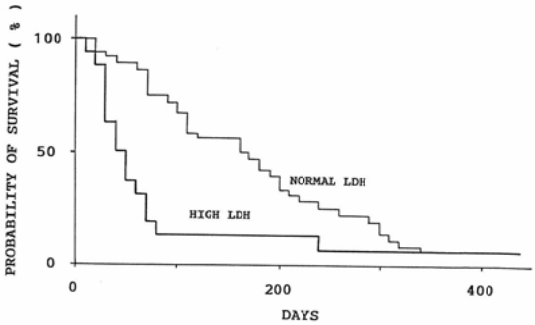

Fig. 4 Survival of 51 patients with brain metastases from bronchogenic carcinoma as a function of serum LDH value.

86日，6カ月生存率21%に対して，脳以外の転移のない群では，それぞれ230日，63%であった(Fig. 3).

血清LDH値は，脳転移に対して放射線治療開始前後それぞれ1週間以内の値を用い，その期間に複数回検査されている場合は，照射開始後に最も近い検査日の値を採用した．この条件を満たした症例は51症例あり，その内，36症例が正常値(正常値群）を，15症例が正常値を越える値を示していた(高LDH群)．両群の生存率曲線をFig. 4に示したが，高LDH群で50%生存期間60日，6カ月生存率13%に対して，正常値群では，それぞれ133日，42%であった．

神経学的機能分類は病歴の調査によりレトロスペクティブにRTOGの分類に従って求めたが，N.F.C.(1)が7例，N.F.C.(2)が24例，N.F.C.(3)が30例，N.F.C.(4)が1例であった．N.F.C.(1)および(2)をN.F.C.良好群，N.F.C.(3)，(4)を不良群とした場合，前者の50%生存期間170日，6カ月生存率45%に対して後者では，それぞれ88日，26%であった（Fig. 5).

予後不良の3因子間相互の関係を求めたが，明らかな関係は証明できなかった．

明らかな有意差はなかったが，白血球増多群が正常群に対して，非小細胞癌群が小細胞癌群に対して予後が不良である傾向があった（$p<0.1$).

次にN.F.C.を除いた予後不良因子群および予後不良な傾向を認めた2群において，神経症状の改善の有無について検討した（Table 4)．いずれの群においても約50%の症例において神経症状の改善が認められた．

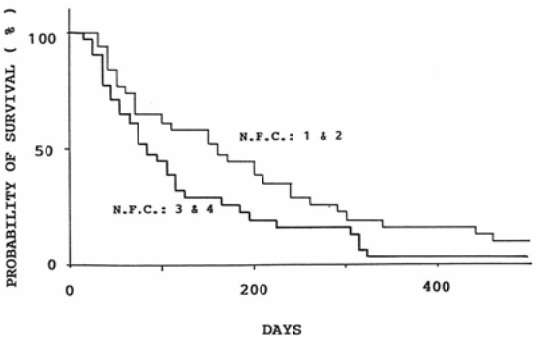

Fig. 5　Survival of 62 patients with brain metastases from bronchogenic carcinoma as a function of neurologic function classes (N.F.C.).

Table 4　Percent of Patients Showing Improvement in Neurologic Symptoms in High Risk Groups.

Group	%
With Uncontrolled Metastases to Other Organs	50(38)*
High LDH	40(15)
Leukocytosis	45(11)
Non Small Cell Carcinoma	47(36)

*Number in parentheses is total number of patients

考　察

転移性脳腫瘍は悪性腫瘍の経過の一つの終末像と考えられ，脳転移病巣のみならず，原発巣の制御ができていない場合や，脳以外への転移のある場合などが多い．脳転移に対する外科的療法は，放射線単独治療に対して，予後および神経症状の改善いずれについても良好であると報告されているが，その適応が限定される[14)~16)]．一方，放射線治療は外科治療の不可能な全身状態不良例でも可能である．また放射線治療成績も，生命の延長の面に関して，50%生存期間は2カ月から5カ月と報告され[5)~7)17)]，やや外科治療に劣るが，外科治療不可能例を多く含む点，外科治療の術死が約10%ある[21)]点，および放射線治療後脳転移が直接死因になる頻度の低い[11)]点を考慮すれば放射線治療の成績が一概に不良とは言えない．また症状の改善率は24%から80%とされ[5)6)10)11)17)18)]神経症状の改善にもかなりの効果を上げている．

我々の成績も50%生存期間3.3カ月，症状の改善率61.1%とこれらの報告と等しい治療成績であった．

脳転移の放射線治療成績に影響する因子としては，全身状態，原発巣の制御の有無，脳以外への転移の有無，脳転移の数，血清LDH値[10)]，放射線治療に対する反応，外科治療の有無，初発から脳転移までの期間，神経学的機能分類[5)~7)10)11)]などが報告されている．今回，肺癌脳転移のみを対象と

した因子の検討では，脳以外への転移の有無，N.F.C.および血清 LDH 値で有意差を認めた．脳以外の転移は，脳転移の治療の成否にかかわらず重要な死因となると考えられる．神経機能の高度な障害は脳転移の重篤度を示すとともに全身状態を悪化させる[10]と考えられる．血清 LDH 値の上昇は茶谷ら[10]が指摘するように全身的病態の反映と考えられる．ところで，明らかな有意差はなかったが，小細胞癌が非小細胞癌に比較して生存率が良い傾向があり，これは従来，腺癌の予後が良い傾向があるとする報告に[4)8)]反する．これは小細胞癌に対する化学療法の進歩に伴い，予後に影響する因子である脳を除いた全身への転移が制御されている可能性が考えられる．今回の検討においても，小細胞癌が非小細胞癌に比べて有意に脳以外への制御されていない転移巣が少なく（$p<0.05$），このことを実証していると思われる．

さて，予定線量とした全脳に対しての総線量40 Gy は，諸家の報告と比較して標準的な線量と考えられるが，この線量の照射を完遂できなかった症例が62症例中15症例認められた．文献上の照射完遂率は70%から93%である[10)11)22)23)]が，完遂不能であった症例では延命効果ばかりでなく神経症状の改善率も不良であると報告されている．このことは今回の検討でも明らかであった（Fig. 2）．ところで，Table 5 は今回検討した各因子（N.F.C を除く）と照射完遂の可否の関係を検討した結果であるが，脳以外への制御されていない転移のある群，高 LDH 値群，白血球増多群，貧血群の各群で照射完遂不可能例が有意に多く認められた．Fig. 6 に照射完遂が不可能であった15例の照射期間を示したが，2 例を除いた13例で 2 週間以上の照射が可能であった．したがって 2 週間以内に照射が終了可能なら，照射中止の主な原因が全身状態の悪化であり，照射の副作用ではない点を考慮すると，照射完遂不可能であった15例においても神経症状の改善がより多くの症例に期待できると考えられた．RTOG の検討によれば40Gy/4週と30Gy/2週の照射の間には神経症状の改善や生命の延長に関して大きな差がないと報告されている[5)]．したがって，脳以外に制御できていない転移

Table 5 Relationship between Incompletely Irradiated Group and Subgroups of Patients with Other Factors.

Factors	χ^2-value	P
Uncontrolled Metastases to Other Organs	6.9	<0.001
High LDH	4.0	<0.05
Leukocytosis	4.1	<0.05
Anemia	4.0	<0.05
Non-small Cell Carcinoma	1.0	N.S.
Uncontrolled Primary Lesion	1.1	N.S.

N.S. : Not Significant.

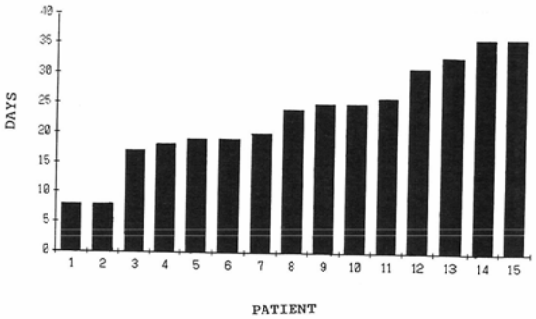

Fig. 6 Overall treatment time of 15 patients in incompletely irradiated group.

がある症例，高い血清 LDH 値を示す症例，白血球増多症例，貧血のある症例においては，特に短い照射期間で終了するような治療計画で放射線治療を行うべきと考えられる．

ま と め

原発性肺癌脳転移62例の放射線治療を行った結果：以下の結果を得た．

1. 50%生存期間3.3ヵ月，神経症状改善率61.1%であった．

2. 予後に影響する因子として，脳以外の制御されていない転移巣の有無，神経学的機能分類，血清 LDH 値が明らかとなった．

3. 放射線治療中止例は15例であったが，13例では 2 週間以上照射可能であった．

4. 照射中止例は，脳以外に制御されていない転移を有する群，高 LDH 群，白血球増多群，貧血群の各群において有意に多く認められた．

文 献

1) Chao J, Phillips R, Nickson JJ : Roentgen-ray

therapy of cerebral metastases. Cancer 7 : 682—689, 1954
2) Chu FCH, Hilaris BB : Value of radiation therapy in the management of intracranial metastases. Cancer 14 : 577—581, 1961
3) 池上晴通，中村慎一郎，宝来　威，他：中枢神経系転移の特性と治療，肺癌，癌の臨床，30： 981—986, 1984
4) West J, Maor M : Intracranial metastases : Behavioral patterns related to primary site and results of treatment by whole brain irradiation. Int J Radiation Oncology Biol Phys 6 : 11—15, 1980
5) 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 Radiation Oncology Biol Phys 6 : 1—9, 1980
6) Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, et al : The palliation of brain metastases in a favorable patient population : A randomized clinical trial by the radiation therapy oncology group. Int J Radiation Oncology Biol Phys 7 : 891—895, 1981
7) Robin E, Bitran JD, Golomb HM, et al : Prognostic factors in patients with non-small cell bronchogenic carcinoma and brain metasatses. Cancer 49 : 1916—1919, 1982
8) 小幡康範，森田晧三，渡辺道子，他：転移性脳腫瘍の放射線治療，日医放会誌，42 : 648—658, 1982
9) 秦　一雄，三好真琴，田中康一，他：中枢神経系転移の特性と治療，脳転移の放射線治療，癌の臨床，30 : 1017—1021, 1984
10) 茶谷正史，手島昭樹，井上俊彦，他：肺癌脳転移に対する放射線治療，特に短期集中治療群と大量照射群の比較検討，日医放会誌，46 : 1041—1047, 1986
11) 早川和重，加藤真吾，中島信明，他：原発性肺癌の脳転移に対する放射線治療，癌の臨床，32 : 1795—1798, 1986
12) 山下延男：癌の50%生存月数について，日癌治会誌，18 : 1148—1151, 1983
13) 富永祐民：治療効果判定のための実用統計学，生命表法の解説．改訂版，1982，蟹書房，東京
14) Galicich JH, Sundaresan N, Arbit E, et al : Surgical treatment of single brain metastasis : Factors associated with survival. Cancer 45 : 381—386, 1980
15) 山下純宏：中枢神経系転移の特性と治療，脳転移の手術的療法，癌の臨床，30 : 1010—1016, 1984
16) Sundaresan N, Galicich JH : Surgical treat ment of brain metastases. Clinical and computerized tomography evaluation of the results of treatment. Cancer 55 : 1382—1388, 1985
17) Young DF, Posner JB, Chu F, et al : Rapid-course radiation therapy of cerebral metastases : Results and complications. Cancer 34 : 1069—1076, 1974
18) Turalba CIC, EL-Mahdi AM, Peeples WJ : Palliative irradiation of brain metastases. Acta Radiologica Oncology 19 : 335—341, 1980
19) Egawa S, Tukiyama I, Akine Y, et al : Radiotherapy of brain metastases. Int J Radiation Oncology Biol Phys 12 : 1621—1625, 1986
20) Van Hazel GA, Scott M, Eagan RT : The effect of CNS metastases on the survival of patients with small cell cancer of the lung. Cancer 51 : 933—937, 1983
21) Winston KR, Walsh JW, Fischer EG : Results of operative treatment of intracranial metastatic tumors. Cancer 45 : 2639—2645, 1980
22) Kramer S, Hendrickson F, Zelen M, et al : Thrapeutic trials in the management of metastatic brain tumors by different time/dose fraction schemes of radiation therapy. Natll Cancer Inst Monogr 46 : 213—221, 1977
23) 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，日医放会誌，42 : 659—664, 1982