OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	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
Author(s)	茶谷, 正史; 手島, 昭樹; 井上, 俊彦 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1986, 46(8), p. 1041-1047
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18363
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

日本医放会誌：46（8），1041—1047，1986（昭61）

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

大阪府立成人病センター放射線治療科
茶谷 正史 手島 昭樹 井上 俊彦
井上 武宏[1)] 原田 貢士[1)] 堀 信一[1)]

（昭和60年12月25日受付）
（昭和60年3月20日最終原稿受付）

Radiation Therapy for Brain Metastases from Pulmonary Carcinoma
—Intensive Course versus High-Dose Course—

Masashi Chatani, Teruki Teshima, Toshihiko Inoue, Takehiro Inoue[1)],
Koshi Harada[1)] and Shinichi Hori[1)]
Department of Radiation Therapy, The Center for Adult Diseases, Osaka
1) Department of Radiology, Osaka University Medical School

Research Code No. : 602

Key Words : Radiotherapy, Pulmonary carcinoma, Brain metastases, Time-dose-fractionation, Prognostic factor

Between September 1980 to December 1984, 85 consecutive patients with brain metastases from pulmonary carcinoma entered on prospective randomized trial in order to investigate the efficacy of different time-dose fractionation schemes (i.e., an intensive course: 30 Gy/10 fr./2 weeks versus a high-dose course: 50 Gy/20 fr./4 weeks) and the prognostic factors on the palliation. Treatment results showed no statistically significant difference of the improvement of neurologic function between two regimens (an intensive course: 24% vs a high-dose course: 30%). Median survival time was 3 months in each group. Survival curves of each group showed no statistically significant difference. The most important factor for predicting poor prognosis in these series, which was shown by stepwise proportional linear hazard (Cox) model, was lactate dehydrogenase (LDH). In normal LDH group, the most important factor for predicting poor prognosis was multiplicity of brain metastases. While in high LDH group, systemic chemothrapy after whole brain irradiation was the most important factor. We conclude that short course may be advantageous because of better survival for normal LDH group and lesser load for high LDH group.

はじめに

悪性腫瘍による死亡率は近年増加しており，このうちでも肺癌の死亡率は全癌死亡の第2位を占めている[1)]．一方，肺癌治療成績の向上による生存期間の延長とCT診断の進歩により，脳転移症例も増加の傾向にある[2)]．脳転移はそれ自体死因となるばかりか，重篤な神経症状が患者の全身状態を低下させ予後を縮める．RTOGの検討[3)~6)]により，脳転移に対する対症的治療としての全脳照射の役割については認識されつつあるが，患者の全身状態を考慮した適切な治療法に関してはなお検討の余地がある．大阪府立成人病センター放射線

1）現所属 大阪大学医学部放射線医学教室

治療科では，1980年9月より肺癌脳転移に対する症状の改善と生命の延長を目的として，最適な治療法および予後因子を検討するためにprospective randomized trialを開始した．trialは1984年12月に終了した．trialの結果につき若干の考察を加え報告する．

対象症例と治療方法

1980年9月から1984年12月までに肺癌脳転移の全脳照射の照射線量に関するprospective randomized trialをおこなった．85症例がこのtrialにおいて検討された．

脳転移の診断は臨床症状およびX線CT像によりおこなった．治療方法は4MVリニアックX線（NELAC 1004B）を用い，左右対向2門の全脳照射で，眼球前方および咽頭をブロックし下縁は第2頚椎を含む領域までとした．照射線量は症例の登録順にbalanced randomized list[7]に従ってA群：30Gy/10回/2週とB群：50Gy/20回/4週の2群に分けた．治療中全例にステロイド剤が投与された．

検討項目と方法

治療後の神経症状の改善の有無，生存率および多変量解析を用いた予後因子の検討をおこなった．検討項目は身体的項目として年齢，性別，全身状態（general performance status[8]）およびRTOGの神経学的機能度分類[3]を検討した（Table 1）．臨床的項目として病理組織，原発巣の診断日ないし治療開始日から脳転移に対する治療開始日までの日数，脳転移の多発性，他臓器転移，脳外科治療，脳転移症状出現日ないし診断日から照射開始日までの期間，原発巣の制御，脳転移に対する治療前の原発巣への治療の有無および脳転移に対する治療後の全身的な化学療法につき検討した（Table 2）．生化学的項目として乳酸脱水素酵素（LDH），血清蛋白，血糖値および尿素窒素（BUN）につき検討した（Table 3）．いずれの項目においてもA, B両群の症例の配置には偏りはなく，比較性は良好であった．

予後因子については，Coxの多変量解析[9]を用い，病理組織の項目を除く順位づけの可能な17項目につき検討した．これら17項目のうち，定性的

Table 1 Physical Variables

Variables	No. Patients		Chi-square
	Group A	Group B	
Age (years)			
≦60	19	14	0.730
60<	25	27	(d.f.=1, N.S.)
Sex			
male	34	32	0.007
female	10	9	(d.f.=1, N.S.)
Performance status			
0,1	7	5	
2	11	9	0.505
3	20	20	(d.f.=3, N.S.)
4	6	7	
N.F.C.			
(1)	2	4	
(2)	10	6	1.713
(3)	25	23	(d.f.=3, N.S.)
(4)	7	8	

N.F.C.: Neurologic Function Classification

要因（性別，全身状態，神経学的機能度分類，脳転移の多発性，他臓器転移，脳外科治療，原発巣の制御，脳転移に対する治療前の原発巣の治療および脳転移に対する治療後の全身的な化学療法）はダミー変数を用いた．また，その他の定量的要因は正常値群と異常値群に分け定性的要因としてダミー変数を用い検討した．予後因子の選択にはstepwise法を用い，予後因子としての重みの大きいものから順次5％の危険率で選択した．生存率の検討には，脳転移に対する放射線治療のrandomizationの日より起算してKaplan-Meier法[10]を用い，その統計学的有意差検定にはlogrank test[7]を用いた．経過観察はすべての症例が死亡した1985年8月末までとし，全例に追跡が可能であった．

結　果

1）治療成績

神経学的機能度分類に基づく放射線治療後の神経症状の改善率はA群10/42（24％），B群11/37（30％）であった．神経症状の悪化は各々5％に認められた．神経症状の改善にはA, B両群に差はみられなかった（Table 4）．A，B両群の治療法における生存率曲線をFig. 1に示す．50％生存期間はA群，B群とも3カ月であった．両群の

Table 2　Clinical Variables

Variables	No. Patients Group A	Group B	Chi-square
Histology			
Large cell ca.	4	1	
Giant cell ca.	0	1	4.044
Small cell ca.	19	16	(d.f.=4, N.S.)
Squamous cell ca.	4	2	
Adenocarcinoma	17	21	
Primary to brain meta. interval(days)			
<180	25	21	0.268
180≤	19	20	(d.f.=1, N.S.)
Brain meta.			
single	16	12	0.404
multiple	28	29	(d.f.=1, N.S.)
Other than brain meta.			
absent	9	11	1.387
supraclavicular LN	4	6	(d.f.=2, N.S.)
distant meta.	31	24	
Prior brain surgery			
Yes	4	1	1.696
No	40	40	(d.f.=2, N.S.)
Onset to RT interval (days)			
<30	25	29	1.773
30≤	19	12	(d.f.=1, N.S.)
Primary control			
Yes	6	4	1.296
No.	38	37	(d.f.=1, N.S.)
Primary treatment before brain RT			
Yes	37	34	0.021
No.	7	7	(d.f.=1, N.S.)
Systemic chemotherapy after brain RT			
Yes	15	13	0.055
No	29	28	(d.f.=1, N.S.)

meta.: metastasis, ca.: carcinoma, RT: Radiation therapy, OP: Operation, LN: Lymph node

Table 3　Laboratory Variables

Variables		No. Patients Group A	Group B	Chi-square
LDH	(U/L)			
≤250		24	27	1.131
250<		20	14	(d.f.=1, N.S.)
Total protein	(mg/dl)			
<6.5		16	20	1.340
6.5≤		28	21	(d.f.=1, N.S.)
Glucose	(mg/dl)			
≤110		36	34	0.018
110<		8	7	(d.f.=1, N.S.)
BUN	(mg/dl)			
≤20		33	35	1.425
20<		11	6	(d.f.=1, N.S.)

Table 4　Improvement of Neurological Symptoms after Whole Brain Irradiation according to The Level of Neurologic Function

Treatment	N.F.C.(2) A	B	N.F.C.(3) A	B	N.F.C.(4) A	B
Improved	2	2	6	7	2	2
Not Changed	6	3	19	15	5	6
Progressed	2	1	0	1	0	0
	N.S.		N.S.		N.S.	

N.F.C: Neurologic Function Classification
Two cases in group A and 4 cases in group B were not evaluable because of neurologic function classification (1).

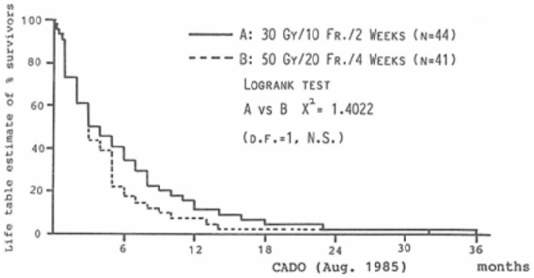

Fig. 1　Whole brain irradiation for brain metastases from pulmonary carcinoma—prospective randomized trial—(Sep. 1980～Dec. 1984).

生存率には有意差は認められなかった．また放射線治療中の副作用は嘔気，嘔吐（A群4例対B群7例），頭痛（A群3例B群4例）であり，A, B両群に差は認められなかった．全身状態の悪化による治療の中止はA群3例, B群5例に認められた．

2）予後因子の検討

個々の症例における予後因子の解析に基づく治療法の検討をおこなうため，Coxの多変量解析を用いて検討した．この結果，1）LDH, 2）全身状態，3）脳転移に対する治療後の全身的な化学療法，4）性別が主要な因子として得られた（Table 5）．これらの4因子のうちLDHの値が第1の主要な因子であり，またLDHの値と他の16項目の因子間の相関には統計学的有意性はなかった．そこでLDHの値により2群に分けて生存率を検討した．LDH高値群と正常値群の生存率曲線をFig. 2に示す．両群の生存率に有意差が認められ

Table 5 A Multivariate Analysis of the Relative Impact on Survival of Prognostic Factors

Prognostic Factors	Beta	p value*
LDH (≦250 U/L vs 250 U/L<)	0.9943	0.0001
Performance status (0, 1 vs 2 vs 3 vs 4)	0.4229	0.0019
Systemic chemotherapy after brain RT (Yes vs No)	0.6525	0.0076
Sex (male vs female)	0.6181	0.0309

Beta represents a parameter of the hazard function
*Cox test, with survival as end point.

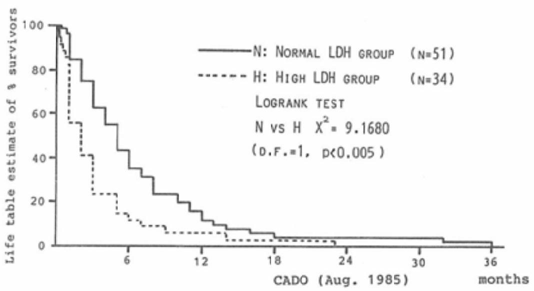

Fig. 2 Whole brain irradiation for brain metastases from pulmonary camcinoma according to LDH (Sep. 1980～Dec. 1984).

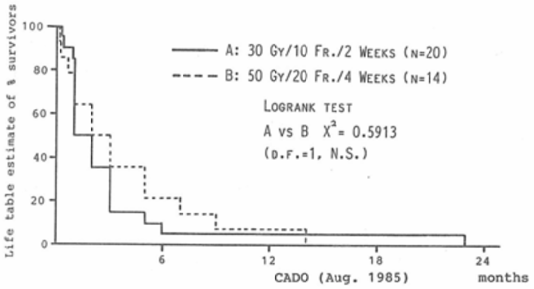

Fig. 3 Whole brain irradiation for brain metastases from pulmonary carcinoma: High LDH group (Sep. 1980～Dec. 1984).

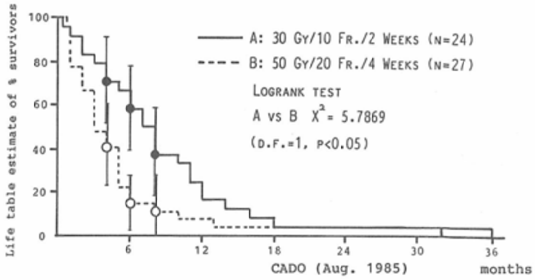

Fig. 4 Whole brain irradiation for brain metastases from pulmonary carcinoma: Normal LDH group (Sep. 1980～Dec. 1984).

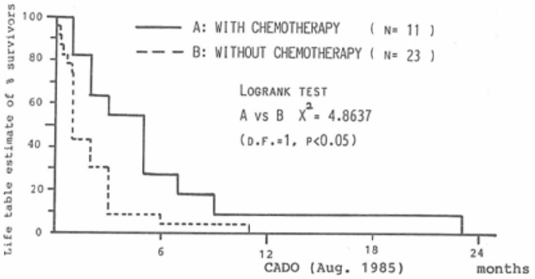

Fig. 5 Survival curves of patients treated with whole brain irradiation for brain metastases from pulmonary carcinoma according to systemic chemotherapy: High LDH group (Sep. 1980～Dec. 1984).

た．

次にLDHの値と治療法別の生存率曲線をFigs. 3, 4に示す．LDH高値群ではA, B両群の生存率に有意差は認められなかった．一方，LDH正常値群ではA, B両群の生存率に有意差を認め，しかも治療開始後180日目の生存率はA群58%(±20%)，B群15%(±13%)であり，95%信頼限界(累積生存率±1.96×標準誤差)で有意差を認めた．

さらにLDH高値群, LDH正常値群の各々につき同様にCoxの多変量解析を用いて予後因子を検討した．この結果，LDH高値群では，1) 脳転移に対する治療後の全身的な化学療法, 2) 全身状態，3) 他臓器転移の項目が主要な因子であった．このうち第1の主要な因子である脳転移に対する治療後の全身的な化学療法の項目における生存率曲線をFig. 5に示す．2群の生存率曲線には有意差を認めた．しかし，化学療法はperformance status 0～2の症例では11例中5例に行われたのに対しperformance status 3以上の全身状態の良くない症例では23例中5例と少ない傾向がみられた．一方，LDH正常値群では，1) 脳転移数，2) 放射線治療法, 3) 年齢が主要な因子であった．

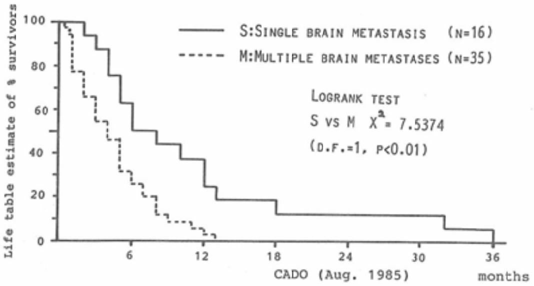

Fig. 6 Survival curves of patients treated with whole brain irradiation for brain metastases from pulmonary carcinoma according to multiplicity of brain metastases: Normal LDH group (Sep. 1980～Dec. 1984).

このうち第1の主要な因子である脳転移数の項目に関する生存率曲線をFig. 6に示す．2群の生存率に有意差を認めた．

考　察

肺癌脳転移に対する治療には主に手術療法と放射線療法がある．手術療法の適応は諸家によりさまざまであり，山下[11]は，1）症候性であること，2）原則として単発性であること，3）手術可能部位にあること，4）全身状態が比較的良好であることを条件にあげている．このうち手術可能部位に関しては脳幹や大脳基底核は不可能であり，また言語中枢や運動中枢は症状の改善の可能性は少ないとしている．また，Fager[15]は，1）単発性転移であること，2）他臓器転移を認めないこと，3）全身状態が良好で1年以上の社会生活が送れることを条件としている．しかし，他臓器転移の有無は予後に影響することが少ないとする報告もみられる[13]．手術群の治療効果は47%～72%，中間生存期間は6.0～18.0カ月[12)～14]と施設によりさまざまであるが，術死が10%[14]にみられ，また治療後の生治のレベルでは放射線治療群に比べ劣ると言われている[16]．

一方，放射線治療はChao[11]による報告以来諸家により検討され姑息的治療としての意義が認められている．最近の報告では治療効果は60～87%，中間生存期間は3～7カ月[18)～21]であり，治療効果は手術群と変らぬ成績である．しかし，厳密な神経症状の程度からみた効果判定の検討報告は少ない．山下らはRTOGの神経学的機能度分類を用い，脳外科治療群と放射線治療群の治療効果を比較検討している．その結果，class 3での症状の改善率は手術群79.5%，放射線治療群45.5%であり手術群で優れていると報告している．

われわれは放射線の治療効果についてRTOGの神経学的機能度分類を用いて症状の改善率を検討した．1977年10月より1980年8月までに肺癌脳転移症例43例に40～50Gy/20～25回/4～5週を目的に全脳照射をおこなった．これらの症例のうち16例は全身状態の悪化により治療の中断を余儀なくされた．そこで，放射線治療として十分な照射がおこなわれたと判断したTDF 60（36～40 Gy/18～20回/4週相当）により2群に分け検討をおこなった．この結果，RTOGの神経学的機能度分類class 1を除く症例における放射線治療後の神経症状の改善率はTDF 60以上の群では10/24（42%），TDF 60未満の群では1/14（7%）でありTDF 60以上の群で症状の改善に有意によい傾向がみられた．一方，両群の50%生存期間はTDF60以上の群では3カ月，TDF 60未満の群では1カ月であった．しかし両群の生存率曲線には有意差はみられなかった．以上の検討より神経症状の改善にはTDF 60以上の照射の必要なことが明らかとなった．しかし，照射線量と症状の改善および予後に関してはなお検討の必要性が示唆された．

そこで短期集中治療群（30Gy/10回/2週）と大量照射群（50Gy/20回/4週）の2群につきprospective randomized trialをおこなった．この結果，両群の治療法には神経症状の程度からみた神経症状の改善の点でもまた生存率の点でも有意差は認められず，治療期間が短く患者の負担の少ない点で短期集中治療群が優れていることがわかった．一方，他臓器転移例と原発巣非制御例を除外したRTOGの検討によれば，神経症状の改善率からみると神経学的機能度分類のclass 2では短期集中治療群が大量照射群より良い．しかし，神経学的機能度分類のclass 3では両群に差がみられなかった[4]．

次に個々の症例における予後因子の解析に基づ

く治療法の検討をおこなった．予後因子に関しては，Robin ら[22]は転移が脳に限局しているかどうか．ステロイド，放射線治療，化学療法などの集学的治療に効果があるかどうかが最も重要な予後因子であるとしている．また，van Hanzel ら[24]も脳転移以外の転移の有無や全身状態，年齢を主要な因子としてあげている．一方，Sundaresan ら[12]は外科的治療例の検討から，脳以外の転移の有無や原発巣の制御の状況が予後因子に対する主要な因子であるとしている．

われわれの検討では，Cox の多変量解析により予後に影響する因子として LDH の値が特に重要であることが明らかとなった．今回の検討では LDH の値と他臓器転移，LDH の値と原発巣制御とには統計学的には有意の相関は得られなかった．しかし，LDH の値は全身的な病態を反映しているものと思われる．さらに LDH 高値群では脳転移に対する治療後の全身的な化学療法が主要な因子として得られた．しかし，化学療法施行例は LDH 高値群のうち比較的全身状態のよい症例におこなわれており，さらに検討が必要と考えられた．また LDH 正常値群では単発転移群に有意に生存率のよいことから，神経症状の改善と延命を期待した全脳照射後の残存病巣への限局した追加照射の検討が示唆された．

まとめ

1）肺癌脳転移に対する全脳照射の照射線量に関する短期集中治療群（30Gy/10回/2週）と大量照射群（50Gy/20回/4週）の2群の prospective randomized trial の結果，神経症状の改善率および生存率で両群の治療法に有意の差は認められなかった．

2）予後因子の検討により，LDH の値が主要な因子であることが明らかとなった．LDH 高値群では治療法による差はなかったが，LDH 正常値群では短期集中治療群で生存率に有意によい傾向が認められた．

3）LDH 高値群では全脳照射後の化学療法施行群に，また LDH 正常値群では単発脳転移群にいずれも生存率に有意に良い傾向がみられた．

4）短期集中治療法は LDH 正常値群では生存率がよい点で，LDH 高値群では治療期間の短い点で大量照射法に比べ有用である．

文　献

1) 厚生省：昭和58年，人口動態統計．
2) 池上晴通，中村慎一郎，宝来　威，森信太郎，井上俊彦，建石竜平，土井　修：中枢神経系転移の特性と治療—肺癌．癌の臨床，30：981—986, 1984
3) Bolgelt, B., Gelber, R., Kramer, S., Brady, L.W., Chang, C.H., Davis, L.W., Perez, C.A. and Hendrickson, F.R.: 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
4) Kurtz, J.M., Gelber, R., Brady, L.W., Carella, R.J. and Cooper, J.S.: 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
5) Bolgert, B., Belber, R., Larson, M., Hendrickson, F., Griffin, T. and Roth, R.: Ultra rapid high dose irradiation schedules for the palliation of brain metastases: Final results of the two studies by the radiation therapy oncology group. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 7: 1633—1638, 1981
6) Gelber, R.D., Larson, M., Borgelt, B.B. and Kramer, S.: Equivalence of radiation schedules for metastases in patients with favorable prognosis. Cancer, 48: 1749—1753, 1981
7) Peto, R., Pike, M.C., Armitage, P., Breslow, N.E., Cox, D.R., Howard, S.V., Mantel, N., Mcpherson, K., Peto, J. and Smith, P.G.: Design and analysis of randomized clinical trials required prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. Br. J. Cancer, 34: 585—612, 1976
8) WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. WHO Offset Publication No. 48, WHO, Geneva, 1979
9) Cox, D.R.: Regrssion model and life tables. J. Roy Statist. Soc. B., 34: 187—220, 1972
10) Kaplan, E.L. and Meier, P.: Nonparametric estimation from incomplete observations. J. Am. Stat. Assoc., 53: 457—481, 1958
11) 山下純宏：脳転移の手術療法．癌の臨床，30：1010—1016, 1984
12) Sundaresan, N. and Galicich, J.H.: Surgical treatment of brain metastases: Clinical and computerized tomography evaluation of the

results of treatment. Cancer, 55: 1382—1388, 1985
13) Galicich, J., Sundaresan, N., Arbit, E. and Passe, S.: Surgical treatment of single brain metastasis: Factors associated with survival. Cancer, 45: 381—386, 1980
14) Winston, K.R., Walsh, J.W. and Fischer, E.G.: Results of operative treatment of intracranial metastatic tumors. Cancer, 45: 2639—2645, 1980
15) Fager, C.A.: Indications for neurosurgical intervention in metastatic lesions of the central nervous system. Medical Clinics of North America, 59: 487—494, 1975
16) Posner, J.B.: Management of central nervous system metastases. Seminars. Oncol., 4: 81—91, 1977
17) Chao, J.H., Phillips, R. and Nickson, J.J.: Roentgen-ray therapy of cerebral metastases. Cancer, 7: 682—689, 1954
18) 小幡康範，森田晧三，渡辺道子，丹羽幸吉：転移性脳腫瘍の放射線治療．日本医放会誌，42：648—658, 1982
19) Young, D.F., Posner, J.B., Chu, F. and Nische, L.: Rapid course radiation therapy of brain metastases: Results and complication. Cancer, 34: 1069—1076, 1974
20) 泰　一雄，三好真琴，田中康一，原　信之，大田満夫，野村雍夫：脳転移の放射線治療．癌の臨床，30：1017—1021, 1984
21) Deutsch, M., Parsons, J.A. and Mercards, R.: Radiotherapy for intracranial metastases. Cancer, 34: 1607—1611, 1974
22) Robin, E., Bitran, J.D., Golombo, H.M., Newman, S., Hoffman, P.C., Desser, R.K. and Demeester, T.R.: Prognostic factors in patients with non-small cell bronchogenic carcinoma and brain metastases. Cancer, 49: 1916—1919, 1982
23) van Hanzel, G.A., Scott, M. and Eagan, R.T.: The effect of CNS metastases on the survival of patients with small cell cancer of the lung. Cancer, 51: 933—937, 1983