



Title	神経膠芽腫に対する1回5Gy週2回照射法による治療
Author(s)	早川, 和重; 前原, 康延; 岡崎, 篤 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1984, 44(9), p. 1166-1171
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18976
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

神経膠芽腫に対する1回5Gy週2回照射法による治療

群馬大学医学部放射線医学教室（主任：永井輝夫教授）

早川 和重 前原 康延 岡崎 篤
宮石 和夫 原 富夫 平岡 成恭
新部 英男

（昭和58年12月8日受付）

（昭和59年1月20日最終原稿受付）

High-Dose Radiation Therapy (5 Gy Twice a Week) in The Treatment of Glioblastoma

Kazushige Hayakawa, Yasunobu Maehara, Atsushi Okazaki, Kazuo Miyaiishi,
Tomio Hara, Shigeyasu Hiraoka and Hideo Niibe
Department of Radiology, School of Medicine, Gunma University
(Director: Prof. Teruo Nagai)

Research Code No. : 602

Key Words : Glioblastoma, Radiation therapy

From 1977 to 1981, 16 cases with adult cerebral glioblastoma were treated by high-dose radiation therapy (5 Gy twice a week) combined with postoperative whole brain irradiation. The treatment results were compared with those of 45 cases treated by conventionally fractionated radiation therapy (2 Gy 5 times a week) performed from 1969 to 1981. The survival rates were as follows. In all of the cases, one-year survivals were 63% and 44%, and three-year survivals were 21% and 13% respectively. But in patients with frontal lobe glioblastoma, one-year survivals were 63% and 38%, and three-year survivals were 25% and 6% respectively. A survival curve for the high-dose group was superior to that for the conventionally fractionated group, although no significant differences were observed between them ($0.1 < p < 0.2$).

Eight cases were autopsied and the complete tumor sterilization was proved in 3 cases. Tumor recurrences were observed at the marginal regions of the radiation fields. Three cases were found to have the spinal leptomeningeal metastases. The coagulation necrosis and the thickening of blood vessel walls were also observed in the surrounding brain tissues. Nevertheless, no serious side effects have yet been recognized in the high-dose group.

These results suggest that the high-dose radiation therapy could improve the local tumor control rates in the treatment of glioblastoma.

I. 緒 言

神経膠芽腫は脳腫瘍の中で頻度が高く、極めて悪性な腫瘍であり、手術単独療法での根治はほとんど不可能で、従来の放射線療法でも制禦することは難しい状態である¹⁾²⁾。最近では中性子捕獲療法³⁾、サイクロトロンを用いた速中性子線治療⁴⁾、

Anoxio cell sensitizer⁵⁾¹⁷⁾の併用などが検討されているが、必ずしも満足出来る成績は得られていない。我々はこれに対し、分割照射法に工夫をこらして、1977年4月以降から1回5Gy週2回法による照射法（以下大線量照射法）を試みているが、従来の単純分割照射法に比し、良好な治療成績が

得られたのでここに報告する。

II. 対象ならびに照射方法

対象は、1969年から1981年までの間に群馬大学放射線科ならびに前橋赤十字病院放射線科にて照射を行った大脳 Glioblastoma で、それぞれの脳外科で可及的に切除術を施行し、術後1週間以内に照射をすることを原則とした。なお、ここでは群馬大学第1病理学教室にて診断をうけた“Astrocytoma”の Grade III, IVを Glioblastoma として今回の対象とした。

1回5Gy 週2回照射法（大線量照射法）は後障害を懸念して、主に比較的障害の問題とならない前頭葉に局在した症例に施行した。照射法は、部分切除例ないしは浸潤傾向の強いものでは、Linac 10MV X線で単純分割照射法にて全脳照射で20~40Gyを先行させ、引き続き腫瘍部位に限局して、1回5Gyで4~6回照射（TDF: 103~113）を行い（縮小法）、局所に限局性のもので、亜全摘出術が施行されたものでは最初から1回5Gyで8~9回（TDF: 94~105）を照射することを原則とした（局所法）。大線量照射を施行した症例は16例であったが、対照群としたのは主に1977年3月までの症例で、1回2Gy 週5回の単純分割照射法にて治療した45例である。

大線量照射例ならびに単純分割照射例の年齢・性分布、平均線量は Table 1, Fig. 1 のごとくであった。

局所への照射効果の判定はCTでの所見を参考にし、再発時の再発部位と照射野との関係を検討した。また、剖検例にて腫瘍に対する照射効果と正常組織に対する影響とを合わせて検討した。

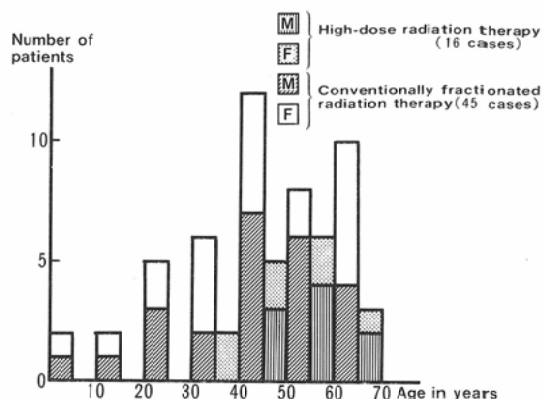


Fig. 1 Age and sex distribution of the cerebral glioblastomas.

III. 結果

1. 治療成績について

大線量照射群と単純分割照射群との治療成績を比較検討すると、全体では Fig. 2 のごとくで、それぞれ1年生存率は63%, 44%, 3年生存率で21%, 13%と大線量照射例の予後が良好であった。

また、照射線量で TDF90以上の症例を対象として比較すると Fig. 3 のごとくで、Fig. 2 と同様の

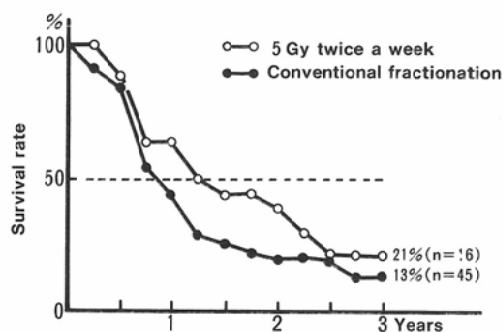


Fig. 2 Cumulative survival rates in patients with glioblastoma treated by surgery and radiation therapy

Table 1 Comparison between high-dose radiation therapy and conventionally fractionated radiation therapy groups

Therapy method	Cases	Mean age	M:F	Average dose (TDF)
5 Gy twice a week	16*	50	1.3:1	102
Conventionally fractionated	45	44	1.0:1	89
Total	61	46	1.1:1	92

*: two recurrent cases involved.

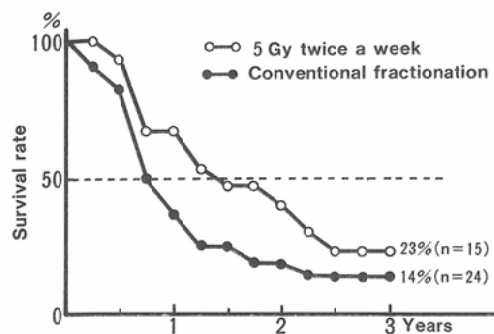


Fig. 3 Cumulative survival rates in patients with glioblastoma irradiated with over 90 TDF.

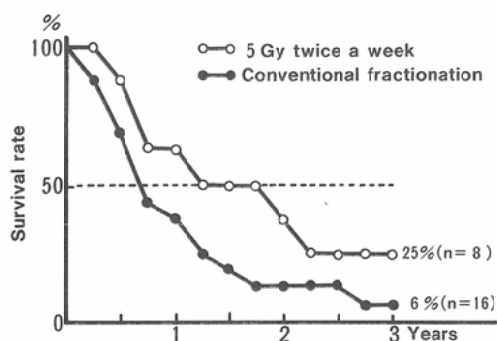


Fig. 4 Cumulative survival rates in patients with the frontal lobe glioblastoma.

傾向が認められた。

ここで、障害の比較的問題とならない前頭葉原発例について比較すると、Fig. 4のごとくなり、3年生存率で25%、6%と大線量照射群で著明な延命効果が認められた。ただし、症例数が少なく、両群間に有意差は認められないものの、いずれの期間でも $0.10 < P < 0.20$ で有意傾向が認められた。

2. 局所効果ならびに障害について

ここで、CTにて再発が疑われ、再発が確認された5症例について、再発部位と照射野との関係を見ると、いずれも照射野外ないしは辺縁に再発しており、完全な照射野内再発は認められなかった (Table 2)。

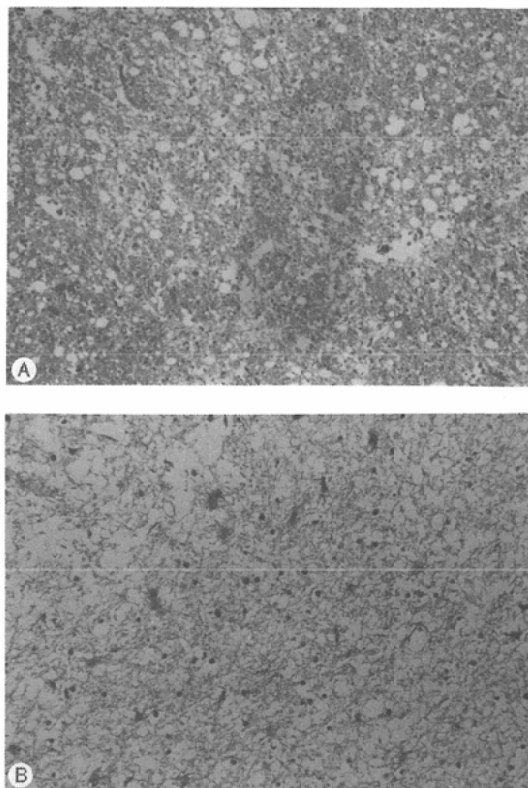


Fig. 5 Case 1 (A) and case 2 (B): The central areas of their tumors. Prominent necrosis is noted and no tumor cells are observed.

Table 2 Recurrent and re-treated cases

Initial RT*		Recurrence		Second RT		Survival
Field	TDF	Latent period	Lesion on CT**	Field	TDF	
1. Local	95	23 M	Marginal zone	Whole brain	66	25 M alive
2. Local	105	9 M	Marginal zone	Local	87	8 M dead
3. Local	105	20 M	Out of field	Whole brain	37	3 M dead
4. Local	106	14 M	Marginal zone	Whole brain	53	21 M dead
5. Whole brain-Local	124	7 M	Out of field	Local	70	17 M dead

*RT=radiation therapy

**CT=computed tomography

Table 3 Autopsied cases in the high-dose group

Radiation therapy		The period from RT*	The findings at autopsy			
Field	TDF		Tumor cells in RF**	Tumor cells out of RF	Leptomeningeal Metastases	Cause of death
1. Local (11×11 cm ²)	99	6 M	(±)	(#)	(+)	Primary
2. Local (7×7 cm ²)	59	3 M	(±)	(#)	(+)	Primary
3. Local (9×9 cm ²)	99	3 M	(+)			Pneumonia
4. Local (10×10 cm ²)	94	8 M	(±)			Pneumonia
5. Local (8×8 cm ²)	105	7 M	(-)			Lung cancer
6. Whole brain	66	11 M	(+)	(#)		Pneumonia
Local (8×8 cm ²)	47					
7. Whole brain	49	35 M	(+)	(#)	(+)	Primary
Local (10×10 cm ²)	57					
8. Whole brain	29	24 M	(±)			Pulmonary infarction Pneumonia
Local (8×8 cm ²)	95					

*RT=Radiation therapy **RF=Radiation field

さらに、剖検した8症例についてみると、Table 3のごとくで、Case No. 1, 2, 4, 5, 8の5例は照射野内の腫瘍の残存はほとんど認められなかった (Fig. 5)。また、No. 1, 2, 6, 7の4例に広汎な照射野外腫瘍浸潤および髄膜播腫を認めた。なお、Case No. 4, 5, 8の3例は、腫瘍はほぼ完全に制禦されており、死因は他病死であった。

また、正常組織に対する放射線の影響についてみると、水腫性変化とともに、照射野内正常組織の一部に血管内膜肥厚と部分的壊死巣が認められた (Fig. 6)。しかし、致死となる広範囲の障害は認められなかった。

IV. 考 案

神経膠芽腫の治療は、現在のところ可及的切除術を施行後、放射線療法をできるだけすみやかに行うことが一般的である¹⁾²⁾⁶⁾⁷⁾が、その遠隔成績は不良で5年生存率は5—10%にすぎない¹⁾。

当科で1977年以降施行している1回5Gy 週2回照射法 (大線量照射法) では、現在のところ3年生存率で10%以上の改善をみており、とくに初期効果は良好である。また、諸家の治療成績と生存率を比較すると Table 4のごとくである¹⁾。年

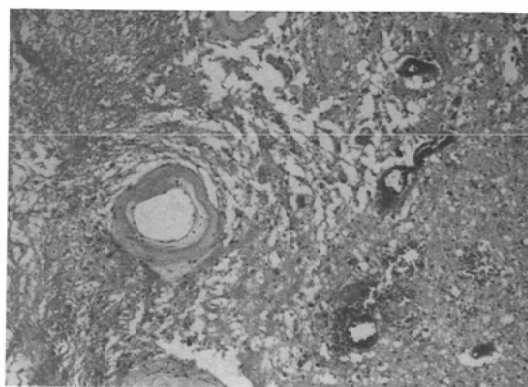


Fig. 6 Case 1: The marginal region of the radiation field. Thickening of the blood vessel walls and small necrotic areas are observed.

齢・性分布、腫瘍の局在部位と進展範囲、組織の悪性度によって予後は影響をうける⁸⁾ので、単純にその生存率を比較することは難しいが、大線量照射法による生存率は比較的良好な成績と思われる。

これは、放射線抵抗性癌のなかには、生物学的効果曲線におけるD₀はあまり変わらないが、Dqが大きいとする見解があることを示唆するもので

Table 4 High grade astrocytoma (glioblastoma) surgery and radiotherapy*

Authors	Patients	Survival (years)		
		1 (%)	2 (%)	3 (%)
Kramer	78	33	13	—
Caldwell & Aristizabal	114	33	12	10
Onoyama et al	127	52	29	19
Schryver et al	48	64	43	33
Salazar et al				
50—60 Gy	34	29	12	6
65—80 Gy	18	56	20	9
Capra	291	38	18	11
Royal Marsden Hospital				
1952—70 Bloom & Sandland	141	27	15	8
1964—68 Bloom et al	35	31	23	14
1973—76 Catterall et al	33	36	12	6
Hayakawa, Maehara, Niibe et al				
Conventional radiotherapy	45	43	20	13
5 Gy twice a week	16	63	38	21

*Modified from Bloom, H.J.G.¹⁾

あろう⁹⁾。

照射方法については、多くの報告では単純分割照射法を用いているが、1) 全脳照射ないしはそれに準じた広汎な照射野にて50—60Gyを照射するもの¹⁰⁾¹¹⁾と、2) 出来るだけ腫瘍に局限した照射野で60Gy以上を必要とする⁸⁾¹²⁾との報告がある。しかし、単純分割照射法では全脳照射でも、局所照射でも生存率に差がないのが現状である¹⁾。また、局所への小線量多分割照射法¹³⁾や split course 法⁷⁾でも、70—80Gyの照射¹⁴⁾でもその生存率に大きな改善はみられていない。我々は最近では 1) と 2) の考え方を合わせて、全脳照射40Gy後、局所に絞って1回5Gy 週2回法にて20Gyの追加照射を行っている。

全脳照射については、従来の方法では局所再発例の存在から異論のあるところであるが¹⁾、剖検例を検討した結果、多くは照射野外ないしは辺縁の再発であり、全脳照射を併用することによって、局所に関しては腫瘍制御の期待が残ると思われる。しかし、剖検症例の中には Case No. 6 のように全脳照射40Gyを加えても局所再発がみられていることから、全脳照射の併用の意義については今後の検討課題と考えている。さらにまた髄膜播腫も問題となるであろう¹⁵⁾。

現在までのところ、早期の放射線障害は問題と

なっていないが、治療後1年以降の例に意欲低下から意識障害へ移行するものもあり、このような例には腫瘍がコントロールされているにもかかわらず、肺炎で死亡しているものが存在する。こうした例では剖検所見からも正常組織への障害が考えられる。脳壊死の発生には、治療後1年以上を要することが常であり¹⁶⁾、長期生存が期待されるにつれて、遅発性放射線障害が問題になってくるであろうことは十分に推察される。今後、治療成績とともに合わせて症例を重ねていきたいと考えている。

V. 結 語

神経膠芽腫に対する1回5Gy 週2回照射法について検討した結果、本法は単純分割照射法に比較して、

1. 良好な治療成績が認められた。
2. 腫瘍組織に対し、良好な照射効果が認められた。
3. 正常組織に対する照射効果については大きいものの、現在までのところ障害が問題となった症例は認められていない。

なお、本研究は群馬大学医学部脳神経外科学教室との協同研究であり、稿を終えるにあたり同教室の諸先生方に深甚なる謝意を表します。

また、本稿の要旨は、第42回日本医学放射線学会総会、

第17回日本医学放射線学会秋季臨床大会, 第19回癌治療学会総会において発表した。

文 献

- 1) Bloom, H.J.G.: Intracranial tumors: Response and resistance to therapeutic endeavors. *Int. J. Radiation Oncology, Biol. Phys.*, 8: 1083—1113, 1982
- 2) Sheline, G.E.: Radiation therapy of brain tumors, *Cancer*, 39: 873—881, 1977
- 3) 渡辺哲敏, 宮川 正, 佐野圭司, 畠中 担: 脳腫瘍に対する硼素中性子捕獲療法の臨床的経験. *日癌治*, 6: 689—692, 1971
- 4) Laramore, G.E., Griffin, T.W., Gerdes, A.J. and Parker, R.G.: Fast neutron and mixed (neutron/photon) beam teletherapy for grades III and IV astrocytomas. *Cancer*, 42: 96—103, 1978
- 5) Ulasun, R.C., Miller, J.D.R., Frunchak, V. and Koziol, D.: Radiotherapy pilot trials with sensitizers of hypoxic cells: Metronidazole in supratentorial glioblastomas. *Brit. J. Radiol.* 50: 602—603, 1977
- 6) Bloom, H.J.C.: Combined modality therapy for intracranial tumors. *Cancer*, 35: 111—120, 1975
- 7) Caldwell, W.L. and Aristizabal, S.A.: Treatment of glioblastoma multiforme. *Acta Radiol.*, 14: 505—512, 1975
- 8) Onocuya, Y., Abe, M., Yamamoto, E., Sakamoto, T., Nishidai, T. and Suyama, S.: Radiation therapy in the treatment of glioblastoma. *Am. J. Roentgenol.*, 126: 481—492, 1976
- 9) 新部英男: 臨床腫瘍学—放射線病理学の立場から—, pp. 4—8, 1981, 講談社, 東京
- 10) Concannon, P., Kramer, S. and Berry, R.: The extent of intracranial glioma at autopsy and its relationship to techniques used in radiation therapy of brain tumors. *Am. J. Roentgenol.*, 84: 99—107, 1960
- 11) Salazar, O.M. and Rubin, P.: The spread of glioblastoma multiforme as a determining factor in the radiation treated volume, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 1: 627—637, 1976
- 12) Schryver, A. de Greitz, T. and Forsby, N.: Localized shaped field radiotherapy of malignant glioblastoma multiforme, *Int. J. Radiation Oncology, Biol. Phys.*, 1: 713—716, 1976
- 13) Simpson, W.J. and Platts, M.E.: Fractionation study in the treatment of glioblastoma multiforme. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 1: 639—644, 1976
- 14) Salazar, O.M., Rubin, P., Feldstein, M.L. and Pizzutiello, R.: High dose radiation therapy in the treatment of malignant gliomas: Final report. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 3: 1733—1740, 1979
- 15) Erlich, S.S. and Davis, R.I.: Spinal subarachnoid metastasis from primary intracranial glioblastoma multiforme. *Cancer*, 42: 2854—2864, 1978
- 16) Sheline, G.E., Wara, W.M. and Smith, V.: Therapeutic irradiation and brain injury. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 6: 1215—1228, 1980
- 17) 三橋紀夫, 魚目一郎, 新部英男, 茂木健司, 境野宏治, 中島信明, 齊藤吉弘, 鈴木良彦, 須藤久男, 岡崎 篤, 高橋 育, 前原康延, 池田 一, 早川和重 (群馬ミソニダゾール研究会 世話人 新部英男): Misonidazole の放射線増感作用に関する臨床評価. *日本医放会誌*, 投稿中