The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	肺癌脳転移に対する放射線治療
Author(s)	寺嶋, 廣美; 高山, 一雄; 和田, 進 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1982, 42(7), p. 659-664
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19397
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

肺癌脳転移に対する放射線治療

九州がんセンター放射線治療部
寺嶋　廣美*　高山　一雄　和田　進　松井　正典
同　呼吸器外科
大田　満夫　広田　暢雄**　安元　公正***

(昭和56年10月19日受付)
(昭和57年1月25日最終原稿受付)

Radiotherapy for Intracranial Metastasis from Primary Lung Cancer

Hiromi Terashima*, Kazuo Takayama, Susumu Wada and Masasuke Matsui
Department of Radiotherapy, National Kyushu Cancer Center
*Department of Radiology, University of Occupational and Environmental Health
Mitsuo Ohta, Nobuo Hirota** and Kosei Yasumoto***
Department of Chest Surgery, National Kyushu Cancer Center
**Department of Surgery, National Minami Fukuoka Hospital
***The 2nd Department of Surgery, Kyushu University, School of Medicine

Research Code No.: *602*
Key Words: *Radiotherapy, Brain metastasis, Lung cancer*

Between 1972 to 1979, 51 patients with brain metastasis from lung cancer were given radiation therapy at National Cancer Center Hospital of Kyushu. The crude survival rates of all cases inclusive were 45.5% at 6 months and 11.6% at one year. All the patients alive at 6 months received a total dose of 4000 rad or more. Five survived longer than one year, but they were all irradiated with 6000 rad or more for solitary metastasis in the brain. There was no statistically significant difference either in the survival rate or palliative index between the group with a daily dose of 300 rad and that with 150-200 rad. We conclude that the radiotherapy is a worthwhile palliative means for brain metastasis from lung cancer.

緒　言

近年肺癌は増加の傾向を示しているが予後は依然として不良であり，5年生存率は放射線根治照射例で4～10%[1]，手術切除例においても約25%程度にすぎない[2]．その原因は早期に血行性転移を来すためであり，特に脳転移は頻度が高く，Galluzzi[3]は647例の肺癌剖検例において26%に脳転移を認め，その30%は脳転移以外は転移を認めなかった．肺癌の直接死因は脳転移が25～30%と腫瘍死に次いで多い[4)5)]．脳転移患者は治療を全くしないと症状出現後2～3ヵ月で死亡する[5)6)]ことより，脳転移の治療は予後を大きく左右する．

著者等は肺癌の脳転移例に対し積極的に放射線治療を行ってきたので，その結果を報告する．

対象および方法

1972年4月より1979年12月までに九州がんセンターにおいて，放射線治療を行った肺癌の脳転移

* 産業医科大学放射線科学教室
** 国立療養所南福岡病院外科
*** 九州大学第二外科学教室

症例51例を対象とした．治療方法は全脳照射後に病巣部に絞って追加照射することを原則とした．線質は10MVX線または ^{60}Co γ線を用い，1回150～200rad，週5回照射で全脳に4,000rad，病巣部に2,000rad照射した．1977年12月以降は1回線量を300radとし，週5回で全脳に3,000rad，病巣部に2,100rad照射した．1回150～200rad照射群をA群，1回300rad照射群をB群とすると，A群は30例，B群は21例であった．平均年齢はA群56±8歳，B群60±7歳であった．組織型分類では腺癌が47%を占めて最も多く，A群の43%，B群の52%を占め，両群間に分布の偏りはなかった．このA，B両群において，治療効果，生存期間，副作用の有無について検討した．治療の一次効果の判定はOrder[7]の分類（Table 1）に従って行った．classが一段階上った場合を（+），2段階上った場合を（++），3段階上った場合を（+++）とし，classが不変ながら症状の改善が認められた場合を（±），症状の改善が認められない場合を（−）とした．また，ある月の生存者数と症状改善者数の比を求め"palliative index"[7]とし比較検討した．

steroidは治療開始時に脳圧亢進症状が強い場合のみ使用し，治療中に使用するのは原則としなかった．

化学療法は小細胞未分化癌症例にのみVincristin, Endoxan, Mitomycin, Toyomycinの多剤併用を行った．

Table 1　Functional Classification of Patients with Brain Metastasis (ORDER[7])

Class	Definition
I	Intellectually and physically able to be work; neurologic findings minor or not present.
II	Intellectually intact and physically intact and physically able to be at home, although nursing care may be required; neurologic finding present but not a major factor.
III	Major neurologic findings requiring hospitalization and medical care and supervision.
IV	Requires hospitalization and is in serious physical and neurologic state.

有意差の検定はWillcoxon's test[8]にて行った．なお，生死の確認は1980年3月の時点で行った．

結　果

Table 2は全症例より他病死3例を除く48例について，総線量と生存期間との関係をみたものである．6,000rad以上では5/13（38%）が1年以上生存し，4,000rad以上では20/38（53%）が6ヵ月以上生存し，4,000rad以下では6ヵ月以上の生存例は認められなかった．

Table 3は4,000rad以上照射例について，一次効果と生存期間との関係をみたものである．

（+）～（+++）の効果が認められたのは，A群で17/21（81%），B群で14/17（82%）と同じであっ

Table 2　Correlation Between Dose and Survival

Dose (rad) \ Survival (months)	0—3	3—6	6—12	>12
0 — 3000	○○○○○ ●	○		
3000 — 4000	○○	●		
4000 — 5000	○○○○		○○○	
5000 — 6000	○ ●●●	○○○ ●●●●●*●	○○○ ●●*	
> 6000		○	○○○○ ●●●*	○○ ●*●*●*

（A）○……150–200 rad/day
（B）●……300 rad/day
　　●*……300 rad/day (alive)

Table 3 Correlation Between Early Effect and Survival

Early effect \ Survival (months)	0—3	3—6	6—12	>12
−	○ ● ●	●		
±	○ ○		○	
+	○ ●	○ ○ ○ ● ● ● ●*●*	○ ○ ○ ○ ○ ○ ●*●*	○ ●*
++		○	○ ○ ○ ● ● ●	○ ●*●*
+++		○		

(A) ○……150–200 rad/day
(B) ●……300 rad/day
●*….300 rad/day (alive)

Table 4 Correlation Between Portal Size and Survival

Portal size \ Survival (months)	0—3	3—6	6—12	>12
W. + L.	○	●*	○ ○ ○ ○ ● ●*	○ ●*●*●*
W. only	○ ○ ● ● ●	○ ○ ○ ○ ● ● ● ●*	○ ○ ● ●*	
L. only	○	○ ●	○ ○ ○ ○ ●	○

(A) ○……150–200 rad/day
(B) ●……300 rad/day
●*….300 rad/day (alive)
W.….whole brain
L. ….localized field

Table 5 Correlation Between Histology and Survival

Histology \ Survival (months)	0—3	3—6	6—12	>12
Adenoca.	○ ●	○ ○ ● ● ● ●*	○ ○ ○ ○ ● ● ●*	○ ○ ●*●*
Sq. cell ca.	○	○	○ ○ ●	
Small cell ca.	○ ○ ●	●*	○ ○ ●*	
Large cell ca.		○ ○ ●	○	●*
Unknown	●		○	

(A) ○……150–200 rad/day
(B) ●……300 rad/day
●*….300 rad/day (alive)

た．6カ月生存例はA群で12/21（57%），B群で8/17（47%）に認められ，（+）〜（+++）群での6カ月生存率はA群が11/17（57%），B群が8/14（65%）であった．B群には生存中の症例が含まれており，長期生存例も期待されると考えられた．

Table 4 は4,000rad 以上照射例について，照射野と生存期間との関係をみたものである．6カ

月以上生存例は，全脳照射＋局所照射群で10/12（83%），局所のみ照射群で6/9（67%），全脳照射群で4/17（24%）であった．これは局所照射群，全脳照射群に全身状態不良例および転移巣が複数の症例が多かったためと考えられた．

Table 5 は4,000rad 以上照射例について，組織型と生存期間との関係をみたものである．6カ月生存率は，腺癌11/19（58%），扁平上皮癌3/5（60%），小細胞未分化癌3/7（43%），大細胞未分化癌2/5（40%）と同程度であった．

Fig. 1 は4,000rad 以上照射例について，1回線量と生存率との関係をみたものである．6カ月生存率はA群，B群共に50%台と変らず，12カ月生存率はA群10%，B群24%とB群が上まわっていたが，有意差は認められなかった（p=0.8）．

Fig. 2 は4,000rad 以上照射例について，1回線量と"palliative index"との関係をみたものである．全期間を通じてB群の方が上まわっているが有意差を認めるには至らなかった（p=0.2）．副作用は悪心，食欲不振，脱毛が認められたが，治療を休止する程強いものはなく，A群，B群間に差は認められなかった．

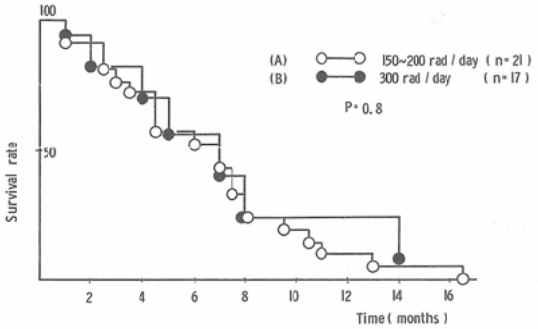

Fig. 1　Survival Curves of patients

考　察

悪性腫瘍の脳転移例に対する治療は，手術と放射線療法が主であり多くの報告がみられるが，1年生存率は手術で20%内外，放射線療法で10%内外であり，平均生存期間は6カ月～10カ月である[4)5)9)10)11)12)13)]．根治的治療としては手術の方が優れているが，手術成績が選択された好条件の症例であることを考えに入れると，現在のところ放射線治療法との間に治療成績の差はないと考えられる．

脳転移例の原疾患は肺癌が最も多く[4)5)10)12)14)]，肺癌の脳転移例の治療成績も他の悪性腫瘍の場合と同様であり，MacGee[6)]は1966年から1970年までに手術を行った27例の1年生存率は15%，Deeley[15)]は根治照射が可能であった66例の1年生存率は14%と報告した．いずれにしても長期生存例は少ないが手術例，放射線治療例ともに2年以上の生存例も報告されている[6)15)]．手術適応の条件として Fager[16)]は，i）脳内転移巣が単一であり，ii）他臓器の転移が認められず，iii）全身状態が良好で1年以上の社会生活を送れる可能性がある症例としている．以上のことより考

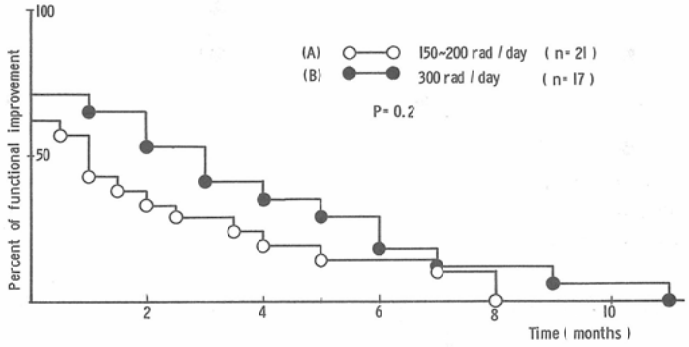

Fig. 2　Duration of functional improvement (Palliative index). Palliative index is a ratio of the number of patients who improved to that who survived.

えると，乳癌，腎癌では手術適応例は多く，肺癌，消化器癌では少ない．また手術死亡率もかなり少なくなったとはいえ，まだ10%以上[11]ということより手術の適応例は1/3に満たないと考えられ，局所療法としての放射線療法の適応例は多い．

悪性腫瘍の脳転移例に対する照射法は，脳内転移巣が複数個であることが多いことより，たとえ転移巣が1コ発見されたとしても全脳照射が必要である[3,17]．

Berry[9]，Glanzmann[4] は1回200～300rad，計3,000～5,000rad 照射し，Shehata[17]，Hindo[18] は入院期間を短縮する目的で1回400rad，計2,000rad，1回600rad 計1,800rad，1回1,000rad 照射でも十分耐容可能で，症状改善の目的は達し得ると報告し，Hendrickson[19] も短期大量照射の有用性を認めた．著者等も同様の目的で1回300rad 照射を試み，1回200rad の場合は計6,000rad，1回300rad の場合は計5,100rad とした．

著者等の治療例で1年以上生存したのは全例（A群2例，B群3例）6,000rad 以上照射例であった．これらは初回治療後，10カ月前後で脳神経症状の再燃を来し，検査の結果脳転移の再発が疑われ2,000～3,000rad 追加照射した例であった．6,000rad 以上照射すると放射線脳壊死を来す頻度が高くなることはよく知られている．Nakagaki[20] はサルを用いて1日200rad，週5回の全脳照射を行い，12カ月後脳の変化を調べた．4,000rad 照射例には壊死は認めず，6,000rad 照射例には 1mm 内外の多数の壊死巣を認め，8,000rad 照射例には増大した壊死巣を認めた．一方，Salazar[21] はヒトの malignant glioma に対し大線量（～8,000rad）照射し，6,000rad 照射例よりも良好な結果を得，しかも剖検にて腫瘍の再発を伴わない単独の脳壊死は認めず，十分耐容可能であると報告した．近年 CT の普及により脳壊死の診断能は向上し，5,000～7,000rad 照射例で Sundaresan[22] は7/16（10%），Mikael[23] は17/113（15%）に脳壊死を認めた．Pezner[24] は文献上報告された放射線脳壊死29例を分析し，brain tolerance unit (btu) なる概念を提唱した．そして $TD = btu \times N^{0.45} \times T^{0.03}$ が成立し，1,200btuを限界とした（TD；総線量，N：分割回数，T；照射日数，1,200btu は6,500rad/6.5w に相当する）．

以上より，1日200rad 照射では4,000rad までは安全であり，6,500rad までは脳壊死の危険はあっても許容範囲と考えられ，これを TDF に換算すると107，btu に換算すると1,200となる．脳転移治療例の平均生存期間は6～10カ月であり，脳壊死の発現率10～15%，潜伏期間9～28カ月[23]を考慮すると，脳壊死の危険なくしては根治照射は望めず，対症療法として useful life の延長をはかるのが妥当と考えられる．著者等の短期濃縮照射例（5,100rad/3.5w，TDF 105，btu 1,295）は治療中に重篤な副作用は認められず，"palliative index" も1日200rad 群よりもよい傾向が認められたことより，入院期間の短縮および useful life の延長に寄与すると考えられた．また，短期濃縮照射例および二次治療にて6,000rad 以上照射例についても剖検による検討を行っていないため脳壊死発生の可能性は否定できない．特に追加照射に際しては，再発か脳壊死かの判断が重要であり，慎重な配慮が必要である．

結　語

1．肺癌の脳転移に対し放射線治療を行った51例について検討した．

2．全症例の粗生存率は，6カ月45.5%，1年11.6%であった．

3．4,000rad 以上照射例の粗生存率は6カ月54.3%，1年14.7%であった．

4．1年以上生存例は転移巣が単一で6,000rad 以上照射例であった．

5．1回300rad 照射は耐容可能で，生存率 palliative index ともに有意差はないが1回200rad 照射群よりも良い傾向が認められた．

文　献

1) 中川英二：肺癌の放射線治療に関する臨床的研究．日本医放会誌，35：119—141，1975
2) 中原教也，木村謙太郎，門田康正，岩本　熙，前田昌純，正岡　昭：肺癌手術成績に関する文

献的考察．胸部外科，23：105—113，1970
3) Galluzzi, S. and Payne, P.M.: Brain metastases from primary bronchial carcinoma: A statistical study of 741 necropsies. Br. J. Cancer, 10: 408—414, 1956
4) Glanzmann, C., Jutz, P. and Horst, W.: Ergebnisse der Strahlentherapie bei Hirnmetastasen (118 Fälle). Strahlentherapie, 152: 352—357, 1976
5) 高倉公明：転移性脳腫瘍の集学的治療．癌の臨床，26：685—689，1980
6) Macgee, E.E.: Surgical treatment of cerebral metastases from lung cancer: The effect on quality and duration of survival. J. Neurosurg., 35: 416—420, 1971
7) Order, S.E., Hellman, S., Essen, C.F. and Kligerman, M.M.: Improvement in quality of survival following whole-brain irradiation for brain metastasis. Radiology, 91: 149—153, 1968
8) Gehan, E.A.: A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples. Biometrika, 52: 203—223, 1965
9) Berry, H.C., Parker, R.G. and Gerdes, A.J.: Irradiation of brain metastases. Acta Radiologica Therapy Physics Biology 13: 535—544, 1974
10) Deutsch, M., Parsons, J.A. and Mercado, R. Jr.: Radiotherapy for intracranial metastases. Cancer, 34: 1607—1611, 1974
11) 竹内一夫，玉川輝明：脳転移；脳神経外科の立場より．臨放，24：1059—1066，1979
12) 大原　潔，国枝武俊，岡部春海，寛　正兄，宇城信吾，小野良祐，築山　巌，浜田正彦．北川俊夫：脳転移の放射線療法とその長期生存に関する検討．日癌治会誌，15：16—21，1980
13) Haar, F. and Patterson, R.H. Jr.: Surgery for metastatic intracranial neoplasm. Cancer, 30: 1241—1245, 1972
14) Chao, J.H., Philips, R. and Nickson, J.J.: Roentgen-ray therapy of cerebral metastases. Cancer, 7: 682—689, 1954
15) Deeley, T.J., Birm, M.B., Edwards, J.M.R. and Oxon, B.M.: Radiotherapy in the management of cerebral secondaries from bronchial carcinoma. The Lancet, 8: 1209—1212, 1968
16) Fager, C.A.: Indications for neurosurgical intervention in metastatic lesions of the central nervous system. Medical Clinics of North America, 59: 487—494, 1975
17) Shehata, W.M., Hendrickson, F.R. and Hindo, W.A.: Rapid fractionation technique and re-treatment of cerebral metastases by irradiation. Cancer, 34: 257—261, 1974
18) Hindo, W.A., DeTrana, F.A. III, Lee, M.S. and Hendrickson, F.R.: Large dose increment irradiation in treatment of cerebral metastases. Cancer, 26: 138—141, 1970
19) Hendrickson, F.R.: The optimum schedule for palliative radiotherapy for metastatic brain cancer. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2: 165—168, 1979
20) Nakagaki, H., Brunhart, G., Kemper, T.L. and Caveness, W.F.: Monkey brain damage from radiation in the therapeutic range. J. Neurosurg., 44: 3—11, 1976
21) 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. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 5: 1733—1340, 1979
22) Sundaresan, N., Galicich, J.H., Deck, M.D.F. and Tomita, T.: Radiation necrosis after treatment of solitary intracranial metastases. Neurosurg., 8: 329—333, 1981
23) Mikhael, M.A.: Radiation necrosis of the brain: Correlation between patterns on computed tomography and dose of radiation. J. Comput Assist Tomogr., 3: 241—249, 1979
24) Pezner, R.D. and Archambeau, J.O.: Brain tolerance unit: A method to estimate risk of radiation brain injury for various dose schedules. Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys., 7: 397—402, 1981