The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	肺癌脳転移に対する放射線治療-第2次研究の最終報告-
Author(s)	茶谷, 正史; 又吉, 嘉伸; 真崎, 規江 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1994, 54(14), p. 1380-1387
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19862
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
——第2次研究の最終報告——

茶谷　正史[1)]　又吉　嘉伸[1)]　真崎　規江[1)]　井上　俊彦[2)]

1）大阪府立成人病センター放射線治療科

2）大阪大学医学部バイオメディカル研究センター生体情報部門集学放射線治療

Radiation Therapy for Brain Metastases from Lung Carcinoma : The Second Prospective Randomized Trial

Masashi Chatani[1)], Yoshinobu Matayoshi[1)] Norie, Masaki[1)] and Toshihiko Inoue[2)]

Since September 1980 we have been conducting a prospective randomized trial to determine the best treatment schedule for radiation therapy (XRT) of brain metastasis from lung carcinoma. The first trial (September 1980 to December 1984) used random allocation of two different time-dose radiotherapy schemes : 30 Gy/10 fractions/2 weeks versus 50 Gy/20 fr./4 wks. Treatment results showed no significant difference in neurological improvement or survival between the two arms or in lactate dehydrogenase (LDH) as the most important prognostic factor. The current study (January 1985 to April 1992) examined two sequential trials stratified according to the level of LDH and included 162 patients with brain metastasis from lung carcinoma. Whole brain doses were 30 Gy/10 fr./2 wks (group A, n = 46) or 50 Gy/20 fr./4 wks. (group B, n = 46) in the normal LDH group and 30 Gy/10 fr./2 wks. (group C, n = 35) or 20 Gy/5 fr./1 wk. (group D, n = 35) in the high LDH group, while the treatment field was lessened to 30 Gy in group B if possible. The final results showed that 1) the most important prognostic factor as determined by Cox's multivariate analysis was also LDH in the second trial ; 2) the incidence of acute side effects tended to depend upon a single dose, i.e., group A (3 Gy) 35% versus group B (2.5 Gy) 21% (p = 0.165), and group C (3 Gy) 23% versus group D (4 Gy) 46% (p = 0.044) ; 3) median survival time and 1-year survival rates were 5.4 months and 21% in group A, 4.8 months and 17% in group B ; 3.4 months and 6% in group C ; and 2.4 months and 4% in group D, respectively, and survival curves showed no statistically significant difference between the two treatment groups in each LDH group ; 4) improvement in neurological function appeared to increase with total dosage escalation, i.e., 41% in group A versus 45% in group B, and 35% in group C versus 21% in group D (not significant). In conclusion, a short intensive course (30 Gy/10 fr./2 wks.) is advantageous for XRT because of the short treatment time and minor acute toxicity in spite of stratification by the level of LDH.

Research Code No. : *602*

Key words : *Lung cancer, Brain metastasis, Prognostic factor, Dose response*

Received Aug. 30, 1993 ; revision accepted Jan. 26, 1994

1) Department of Radiation Therapy, The Center for Adult Diseases, Osaka／2) Department of Radiation Oncology, Biomedical Research Center, Osaka University, Medical School

はじめに

脳転移は癌末期の病態として極めて予後不良な状態であり，対症的治療法としての放射線治療の意義は大きい．しかし，脳転移に対する照射法は諸家によりさまざまであり，照射法の選択は神経症状の改善ばかりでなく，予後に及ぼす影響も大きいと考えられる[1)-5)]．

大阪府立成人病センター放射線治療科では1980年9月以来，肺癌脳転移に対する適切な治療法を検討するため，照射線量に関するprospective randomized trialを行ってきた．1984年12月までの第1次研究では，1）30Gy/10回/2週と50Gy/20回/4週の全脳照射に関する検討の結果，神経症状の改善率や生存率には両群に有意の差は認められなかった．2）予後因子として乳酸脱水素酵素（以下，LDH）の値が重要であり，LDH高値群では正常値群に比較して有意に予後が不良であった．また，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30Gy/10回/2週の群で生存率は有意に良好であった[6)]．今回の第2次研究では主要な予後因子であるLDHの値による治療法の層別化を行った．本論文では，その臨床検討の結果につき報告する．

対象および方法

対象は1985年1月から1992年5月までの肺癌脳転移症例162例である．治療スケジュールはLDHの値により層別化し，LDH正常値群（210U/L以下）では30Gy/10回/2週（A群）と50Gy/20回/4週（B群）の比較検討を行った．ただし，第1次研究のLDH正常値群では30Gy群の予後が50Gy群より良好であったが，照射野の大きさが予後に影響する可能性も考えられたため，第2次研究では50Gy照射群については30Gy照射後，boost therapyの可能な症例については適宜行った．一方，LDH高値群では予後不良であり緊急的な治療が求められているため，30Gy/10回/2週（C群）と20Gy/5回/1週（D群）の比較を行った．いずれもrandomized trialで，症例の登録順にbalanced randomized listに従ってそれぞれ2群に分けた[7)]．照射方法は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頸椎を含む領域とした．なお脳転移の診断は臨床症状およびX線CTにより行い，また全例にステロイドが投与されている．

検討項目と方法

治療の完遂率，治療後の神経症状の改善率，生存率および予後因子につき検討を行った．予後因子として身体的因子，臨床的因子および生化学的因子をとりあげた．すなわち，身体的因子として性別，年齢，全身状態（performance status），神経学的機能度分類[11)]，臨床的因子として病理組織型（小細胞癌対非小細胞癌），原発巣の診断日あるいは治療開始日から脳転移に対する治療開始日までの期間（180日未満対180日以上），脳転移の多発性，他臓器転移の有無，脳外科治療の有無，脳転移症状出現日ないし診断日から照射開始までの期間（30日未満対30日以上），原発巣の制御，および脳転移に対する治療後の全身的な化学療法の有無，また生化学的因子として血清蛋白，血糖値，LDHおよび尿素窒素（BUN）をとりあげた．解析にはCoxのハザード関数を用いた多変量解析を用い，上記の項目のうち，定性的要因はダミー変数を用い，またその他の定量的要因（生化学的因子）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，予後に影響する因子を5％の危険率で選択した[10)]．

生存率の検討にはKaplan-Meier法[3)]を用い，生存期間は脳転移に対する放射線治療のrandomizationの日より起算した．また統計学的有意差検定にはlog-rank test[9)]を用いた．経過観察は1993年6月末までとした．

Table 1 Patient characteristics

Variables	Normal LDH		High LDH	
	Group A	Group B	Group C	Group D
Physical variables				
Age (year)				
≤ 60	21	26	15	17
60 <	25	20	20	18
Sex				
Male	37	32	27	29
Female	9	14	8	6
Performance status				
0, 1	25	28	14	13
2	10	11	14	12
3	10	5	6	8
4	1	2	1	2
Neurologic function classification				
1	9	15	9	7
2	20	14	11	11
3	16	16	12	15
4	1	1	3	2
Clinical variables				
Histology				
Small cell ca.	17	16	12	13
Non-small cell ca.				
Squamous cell ca.	1	6	5	2
Adenoca.	25	17	18	18
Large cell ca.	2	4	0	2
Undiff. ca.	1	3	0	0
Primary to brain metastases interval (days)				
< 180	17	21	18	20
180 ≤	29	25	17	15
Brain metastases				
Single	19	18	8	11
Multiple	27	28	27	24
Surgical excision of brain met.				
Yes	7	10	3	5
No	39	36	32	30
Extra brain metastases				
Present	19	18	23	18
Absent	27	28	12	17
Onset to RT interval (days)				
< 30	24	23	25	25
30 ≤	22	23	10	10
Primary control				
No	33	29	31	30
Yes	13	17	4	5
Systemic chemotherapy after brain RT				
Yes	19	21	14	13
No	27	25	21	22
Laboratory variables				
Total protein (g/dl)				
< 6.5	9	16	9	13
6.5 ≤	37	30	26	22
Glucose (mg/dl)				
≤ 110	40	36	27	23
110 <	6	10	8	12
BUN (mg/dl)				
≤ 20	40	34	26	30
20 <	6	12	9	5

結　果

症例構成をTable 1に示す．いずれの項目においてもLDH正常値群およびLDH高値群のそれぞれにおける治療スケジュール別の症例の配置には偏りはなく，比較性は良好であった．LDH高値群の平均値は337U/L（最高値870U/L）であった．B群の46例中22例は30Gy時点で10×10 cm²以下の照射野（平均62cm²）に縮小が可能であった．登録症例のうち約半数は他臓器転移を認めなかった．また1/4の症例は原発巣が制御されていた．単発転移例の53例中9例は他臓器転移がなく，原発巣が制御されており，このうち4例は外科的治療後に放射線治療が行われた．しかし他の5例は外科的治療が困難であり，放射線治療が選択された．

登録症例のうち151例（93%）は予定線量が照射された．治療法別の非完遂率には差はなかった．予定線量を満たさなかった11例中8例は全身状態の悪化（7例），脳転移死（1例）のためで，その他の3例は患者の治療拒否（2例）や年末休日（1例）のためであった．

副作用

治療中に見られた急性の副作用はいずれもWHO分類のGrade2（治療を要しない一過性の症状）以下であった．一方，急性の副作用は1回線量の大きい方が多い傾向が見られ，LDH高値群ではC群23%に対しD群46%と1回4Gyの群で有意に多い傾向を認めた（Table 2）．晩発性の障害については，全症例の85%は原発巣が残存しているか他臓器転移を伴い予後不良のため検討は行わなかった．

神経症状の改善

治療終了時点における症状の改善率は神経学的機能度分類の1度を除く122例について検討した．A群41%対B群45%，C群35%対D群

Table 2　Acute side effects

	Normal LDH*		High LDH**	
	Group A (n=46)	Group B (n=46)	Group C (n=35)	Group D (n=35)
Nausea/Vomiting	7 (15%)	1 (2%)	6 (17%)	6 (17%)
Headache	3 (7%)	2 (4%)	1 (3%)	6 (17%)
N/V & Headache	4 (9%)	5 (11%)	1 (3%)	4 (11%)
Others	2 (4%)	2 (4%)	0	0
Total	16 (35%)	10 (21%)	8 (23%)	16 (46%)

* $\chi^2=1.930$, d. f.=1, p=N. S., ** $\chi^2=4.058$, d. f.=1, p=0.044

Table 3　Improvement of neurologic symptoms after brain irradiation according to two LDH groups

	Normal LDH**		High LDH***	
	Group A	Group B	Group C	Group D
Improved	15 (41%)	14 (45%)	9 (35%)	6 (21%)
No change	21	16	13	21
Progressive	1	1	4	1
Not evaluated*	9	15	9	7

* Neurologic function classification=1

** $\chi^2=0.1821$, d. f.=2, p=N. S., *** $\chi^2=4.2141$, d. f.=2, p=N. S.

Table 4 Prognostic factors

Prognostic factors	hazard ratio	95% conf.
LDH*		
Normal	1	
High	1.850	1.336-2.562
Performance status**		
0, 1	1	
2	1.273	1.057-1.534
3	1.621	1.117-2.352
4	2.063	1.180-3.607
Total protein***		
Low	1	
Normal	0.691	0.490-0.976

* $\chi^2=17.2781$, d. f.=1, p=0.0001, ** $\chi^2=7.0449$, d. f.=3, p=0.0079, *** $\chi^2=4.227$, d. f.=1, p=0.0355

Table 5 Patient characteristics according to LDH

Characteristics	Normal LDH	High LDH	p value
Onset to RT interval (days)			
< 30	47	50	0.009
30 ≤	45	20	
Primary control			
No	62	61	0.004
Yes	30	9	
Extra brain metastases			
Present	37	41	0.021
Absent	55	29	

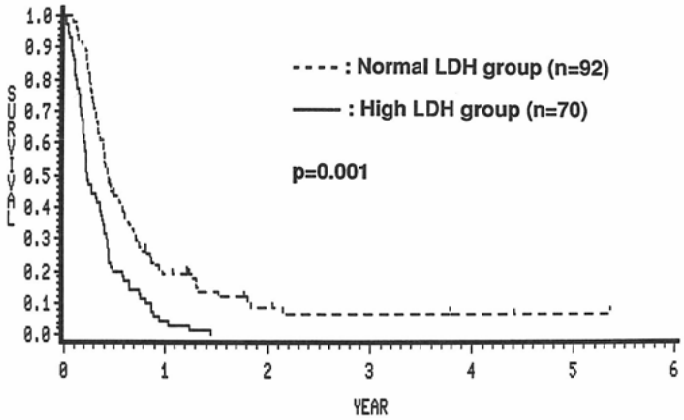

Fig. 1 Survival curves of patients treated with brain irradiation for metastasis from lung carcinoma: Normal LDH group versus high LDH group.

21%で照射線量の多い方が症状の改善が認められたが，有意の差はなかった（Table 3）．

予　後

第2次研究は第1次研究の結果に基づいて行っているため，まず予後因子について検討した．この結果，LDHが最も主要な予後因子で，ついで全身状態，血清蛋白の順であった（Table 4）．年齢，原発巣の制御，脳転移の多発性，他臓器転移の有無等は主要な予後因子としては得られなかった．また，LDHと他の因子間には脳転移から治療開始までの期間，原発巣の制御および他臓器転移の有無とに有意の相関を認めた（Table 5）．

LDHの値により分けた2群の生存率曲線をFig. 1に示す．LDH正常値群と高値群の生存期間中央値はそれぞれ5.4カ月，2.6カ月であり，2群間の生存率には有意の差を認めた（p=0.001）．

またLDHの値により分けた治療法別の生存率をFig. 2，3に示す．生存期間中央値はA群5.4カ月，B群4.8カ月，1年生存率はそれぞれ21%，17%で有意の差はなく（p=0.841），またC群：3.4カ月，D群：2.4カ月，1年生存率はそれぞれ6%，4%で生存率に有意の差は認めなかった（p=0.943）．

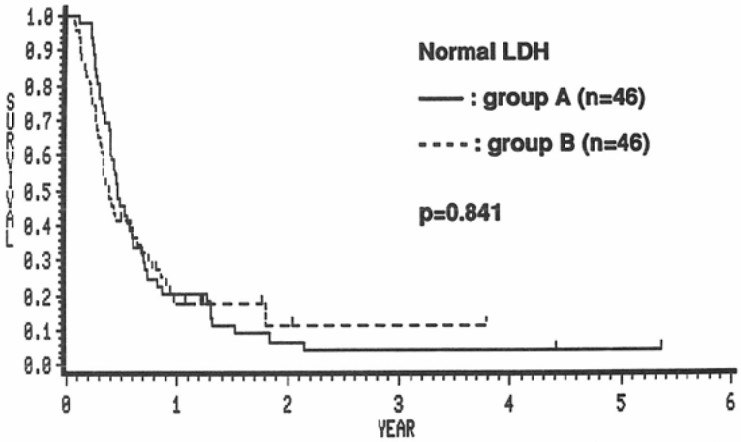

Fig. 2　Survival curves of patients treated with brain irradiation for metastasis from lung carcinoma : Normal LDH group ; group A (30 Gy/10 fr./2 wks.) versus group B (50 Gy/20 fr./4 wks.).

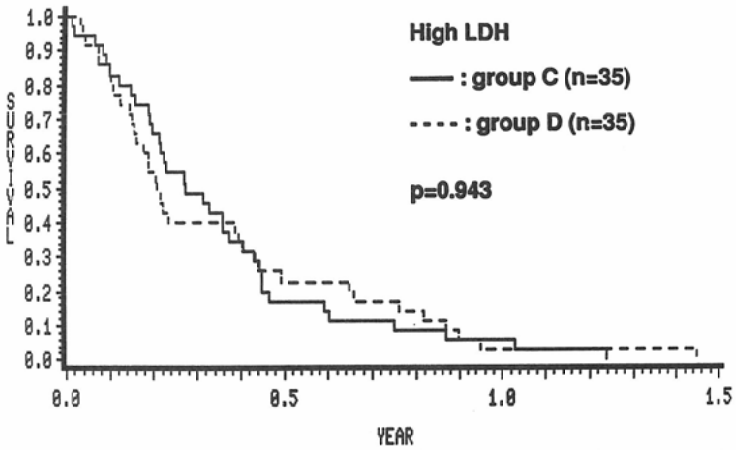

Fig. 3　Survival curves of patients treated with brain irradiation for metastasis from lung carcinoma : High LDH group ; group C (30 Gy/10 fr./2 wks.) versus group D (20 Gy/10 fr./1 wks.).

考　察

脳転移に対する対症的治療法としての放射線治療の意義は認められているが，照射方法に関してはなお検討が進められている．RTOGは肺癌，乳癌などを原発巣とする脳転移症例を対象に全脳照射の照射線量に関する検討を行っている．そのうち第1次および第2次研究において，それまでの標準的治療法である40Gy/20回/4週に対し，30Gy/10回/2週あるいは20Gy/5回/1週のより短期間の治療スケジュールにおいても同程度の神経症状の改善の得られることが示された．しかし，予後に関しては治療法による差は見られていない．さらに第3次研究では，原発巣が制御され，転移が脳に限局した症例を対象に30Gy/10回/2週と50Gy/20回/4週の検討が行われた．この結果，神経症状の改善の程度に差のない点，予後に差が見られなかった点，および多くの症例で治療が完結できた点で30Gy/10回/2週が50Gy/20回/4週に比べて優れていると報告された[11),12)]．

われわれの施設では原発巣が制御され，他臓器転移のない症例の頻度の少ないことや，また肺癌は乳癌とは臨床経過が異なることから，治療対象の多い肺癌症例について検討を開始した．第2次研究は第1次研究の結果に基づいてLDHによる層別化が行われているため，その層別化の妥当性を調べる目的で多変量解析による予後因子の検討を行った．この結果，第2次研究においてもLDHは最も主要な予後因子であり，LDHは原発巣の制御や他臓器転移の有無とに有意の相関を認めたことから全身的な病態を反映しているものと考えられる．LDH高値群では30Gy/10回/2週が急性の副作用が有意に少なく，神経症状の改善が比較的よい点でより優れた治療法と思われる．一方，LDH正常値群では治療法による差はなく，第1次研究と異なる結果となった．この理由として第1次研究の50Gy/20回/4週の照射例では全例が全脳照射で治療されたのに対し，第2次研究では約半数において照射野の縮小が行われたことが考えられる．この点に関連して，最近の脳転移の治療法に関する報告でも，単発転移かどうかが治療方針の決定において重要なポイントとなっている[4)]．

一方，転移の診断精度は診断装置により異なり，CTでは5mm以下の病巣の検出は造影剤の有無にかかわらず困難であるのに対し，MRIでは診断可能な場合があり，診断精度はCTに比べ優れている[13)]．第2次研究では脳転移の診断はいずれもCTにより行われており，照射野の縮小は脳転移巣の大きさや脳転移の多発性に依存していた．今後，MRIで転移巣の評価が可能であるという条件の基で照射野因子と予後との関係について検討をすすめていく予定である．

予後の改善と治療効果の高い照射法への模索は現在も進められている．RTOGでは比較的全身状態のよい症例を対象に，多分割照射法による1・2相の線量試験（dose escalation study）が試みられ，さらに標準的治療（30Gy/10回/2週）との比較検討も計画されており[14)]，新たな展開が期待される．

まとめ

1．肺癌脳転移に対する放射線治療の治療法に関する第2次研究の結果，多変量解析ではLDHが最も主要な予後因子であった．また，LDH正常値群と高値群の生存期間中央値はおのおの5.4カ月，2.6カ月で，2群間の生存率には有意の差を認めた．

2．LDHの値により層別化したおのおの2群の治療法のprospective randomized trialの結果，LDH正常値群，高値群のおのおのの治療法別の比較では生存率，神経症状の改善率には有意の差はなかった．しかし，LDH正常値群では治療期間の短い点で，またLDH高値群では急性の副作用の有意に少ない点で，30Gy/10回/2週の治療スケジュールはより適切な治療法と考えられた．

文　献

1) Hoskin PJ, Crow J and Ford HT: The influence

of extent and local management on the outcome of radiotherapy for brain metastases. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 19 : 111-115, 1990

2) Franchin G, Minatel E, Roncadin M, et al : Accelerated split course regimen in the treatment of brain metastases. Radiother Oncol 12 : 39-44, 1984

3) Van Hanzel 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

4) Coia LR, Aaronson N, Linggodd R, et al : A report of the consensus workshop panel on the treatment of brain metastases. Int J Radiation Oncology Biol Phys, 23 : 223-227, 1992

5) Hendrickson FR : The optimum schedule for radiotherapy for metastatic brain cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2 : 165-168, 1977

6) 茶谷正史，手島昭樹，井上俊彦，他：肺癌の脳転移の放射線治療：特に短期集中治療群と大量照射群の比較検討．日本医放会誌，46：1041-1047，1986

7) Peto R, Pike MC, Armitage P, et al : Design and analysis of randomized clinical trial required observation of each patient : I Introduction and design. Brit J Cancer 34 : 585-612, 1976

8) Kaplan EL, Meier P ; Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Ass 53 : 457-481, 1958

9) Peto R, Pike MC, Armitage P, et al : Design and analysis of randomized clinical trial required observation of each patient : II. Analysis and examples. Brit J Cancer 35 : 1-39, 1977

10) Cox DR ; Regression model and life tables. J Roy Statist Soc B 34 : 187-220, 1972

11) 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

12) Bogelt 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

13) Russell EJ, Geremia, GK, Johnson CE, et al : Multiple cerebral metastases ; Detectability with Gd-DTPA-enhanced MR imaging. Radiology 165 : 609-617, 1987

14) Sause WT, Scott C, Krisch R, et al : Phase I/II trial of accelerated fractionation in brain metastases RTOG 85-28. Int J Radiation Oncology Biol Phys 26 : 653-657, 1993