OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	神経膠芽腫の高線量原体照射による治療成績とその解析
Author(s)	中川, 恵一; 青木, 幸昌; 多湖, 正夫 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1997, 57(6), p. 330-335
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20298
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

神経膠芽腫の高線量原体照射による治療成績とその解析

中川　恵一[1)]　青木　幸昌[1)]　多湖　正夫[1)]
西村　雄一[1)]　佐々木康人[1)]　藤巻　高光[2)]

1）東京大学医学部放射線医学教室　2）東京大学医学部脳神経外科学教室

High-Dose Conformal Radiotherapy for Glioblastoma Multiforme

Keiichi Nakagawa[1)], Yukimasa Aoki[1)], Masao Tago[1)], Yuichi Nishimura[1)], Yasuhito Sasaki[1)] and Takamitsu Fujimaki[2)]

The purpose of this study was to evaluate the impact of administering high doses by rotational multi-leaf collimator (MLC) conformal radiation therapy. From 1984 to 1995, thirty-five consecutive cases with glioblastoma multiforme were treated using rotational MLC conformal therapy. There were 23 men and 12 women, with an average age of 45 years (12-73years). Meadian Karnofsky performance score was 80 (30-100). Median tumor volume was 56 cc (8-800 cc). All patients underwent surgial intervention (only biopsy in one, partial resection in 13, subtotal resection in 18, and gross total resection in three). Radiation dose ranged from 60 to 80 Gy (mean 68.5 Gy) in 21 patients treated before 1991, and was 90 Gy in the 14 patients treated thereafter. Biweekly intravenous chemotherapy was also administered in both arms. The 1-year, 2-year, and 5-year survival rates were 72%, 43%, and 21%, respectively. Residual tumor volume was the only statistically significant factor for survival by multivariable analysis. The five-year survival rate of patients with residual tumors 2 cm or lass in diameter was as high as 44%. Local failure was observed in 15 of the 18 patients in the lower dose group, whereas it was observed in only 4 of the 10 patients in the higher dose group. The difference was statistically significant. Rotational conformal therapy in combination with intensive surgical resection showed a favorable outcome. However, increased dose did not lead to higher survival rate.

Research Code No. : 602.6

Key words : *Glioblastoma multiforme, Radiotherapy, Conformal therapy*

Received Jan. 6, 1997; revision accepted Mar. 21, 1997

1) Department of Radiology, University of Tokyo Hospital
2) Department of Neurosurgery, University of Tokyo Hospital

はじめに

神経膠芽腫の治療は，依然として放射線腫瘍学において最も挑戦に値する課題の1つであり，ほとんどが診断からの中間値で1年以内の生存期間しか報告されていない[1),2)]．これまで外科的切除，放射線治療，化学療法等さまざまなアプローチが試みられているが，治療効果の改善を示した報告は少ない．ほかに組織内照射，定位放射線治療，術中照射，温熱治療，新しい化学療法薬等が試みられている[3)-8)]．

再発様式は局所再発が最も一般的であるため，予後を改善するためには局所コントロールが最も重要である[9)]．術後放射線治療は手術のみと比較して神経膠芽腫の局所コントロール率および予後を改善することが知られている[10)]．

最近の画像診断学および治療計画技術の進歩が神経膠芽腫の治療方針に大きな影響を及ぼしており，CTおよびMRIによって，より正確な腫瘍の局在化が可能となっている[11),12)]．

コンピュータ化された3次元原体照射により，周囲の正常組織が受ける線量を低く保ちながら，腫瘍に高線量を与えることができる[13),14)]．この手法が正当化される理由として，第一に神経膠芽腫に対する50Gy～90Gyの外照射においては線量-効果関係が認められること[15),16)]，さらに^{125}Iを用いた密封小線源により100Gy以上の線量を照射すると，中間値で2年以上の生存期間が得られたと報告されていることが挙げられる（Gutin et al [4)]）．第二に，72Gy以上（特に80Gy以上）のhyperfractionによる外照射においては，おそらく高線量による正常組織の障害および2次元的に計画された大きな照射野のために，生存率が低下することが報告されている（Nelson et al[17)]）．したがって，局所コントロールおよび組織障害は線量だけでなく治療容積にも依存し，照射技法が重要となってくる．コンピュータ化された3次元原体照射においては，従来の外照射と比較してより高い治療可能比が得られると考えられる．

われわれの施設では，1984年以来，神経膠芽腫の治療に原体照射を採用している．これは多分割絞りコリメータの動きを組み合わせた手法で，ターゲット容積に限定された治療容積を作り出すため，それぞれのコリメータがガントリー角に合わせて独立に開閉する[18)]．この手法を用いること

Table 1　Patient's Background

Number of patients	WB group	(Loco-) regional >= 90Gy	Total
Age			
< 50	13	7	20
>= 50	8	7	15
Sex			
male	14	9	23
female	7	5	12
Location			
frontal	7	5	12
temporal	6	6	12
occipital	3	1	4
parietal	4	1	5
cerebellum	1	1	2
Karnofsky Status			
<= 60	4	2	6
70	4	1	5
80	7	6	13
90	3	2	5
100	3	3	6
Initial tumor volume			
< 30	6	5	11
30～60	3	4	7
60～90	5	3	8
>= 90	7	2	9
Surgery			
partial	8	5	13
subtotal	7	7	14
extensive	3	1	4
total	2	1	3
biopsy	1	0	1
Postoperative volume			
< 2	7	9	16
2～10	3	7	10
>= 10	4	5	9
Radiation dose			
< 60	1	0	1
60～70	10	0	10
70～80	9	0	9
80～90	1	0	1
>= 90	0	14	14

により，放射線障害を最小に抑えながら90Gyに達する高線量照射を施行することができた．本研究では原体照射による治療成績および予後規定因子に関して報告する．

症例および方法

1．症例および腫瘍の特徴

1984年～1995年に神経膠芽腫の連続した35症例に対し，東京大学附属病院放射線科において，多分割絞りコリメータを用いた原体照射を中心とした術後照射を施行した．原体照射は放射線治療の一部あるいは全体として用いられた．男性23例，女性12例，年齢は12歳～73歳（平均45歳）であった．Karnofsky performance score（KS）は30～100（平均78）であった．原発巣は前頭葉12例，側頭葉12例，頭頂葉5例，後頭葉4例，小脳2例であった．

すべての症例で，生検から全摘に及ぶ手術を施行した（Table 1）．すべての症例は，当院病理診断医によってWHO分類による多形性神経膠芽腫と診断された[19]．

2．手術，化学療法およびその他の支持療法

手術は，35例中，生検1例，部分切除13例，亜全摘術18例，肉眼的全摘術3例であった．肉眼的全摘術は手術所見および画像所見により亜全摘術と区別した．手術に直接帰因する死亡例はなかった．

切除前および切除後の腫瘍容積はそれぞれ，8-800cc（平均104cc，中間値56cc），0-567cc（平均35cc，中間値3.375cc）（Table 1）．これらは造影CTおよび造影MRIの連続したスライスの増強面積を加算して計測したが，周囲の浮腫は含めなかった．

放射線治療と併用した化学療法のプロトコールはday1およびday28にはnimustine（ACNU）1mg/m^2＋vincristine（Oncovin）80mg/m^2，day14およびday 42にはnimustine（ACNU）1mg/m^{2}とした．抗てんかん薬および副腎皮質ステロイドを，それぞれ神経所見の改善，照射による脳浮腫の予防を目的として投薬した．

3．放射線治療

1990年までは，放射線治療として全脳26-40Gy，続けて拡大局所（CTおよびMRIにより同定した腫瘍およびその周囲の浮腫プラス2cmを含む照射野）20-40Gy，最後に局所（増強効果を認める病変部プラス2cmを含む照射野）10-20Gyを照射した．この照射プロトコールにより治療した21例の全線量は59.5-80Gy（平均68.3Gy，中間値68.5Gy）であった．1991以降は，拡大局所50Gy，局所20Gy，さらに限局20Gyを照射した．限局照射は増強効果を認める病変部そのものを照射野とした．1991年以降治療した14例全例に90Gyの照射を施行した．切除後容積の小さな7例に対しては，限局照射における20Gyは定位放射線治療により1回で投与した．その他の7例においては分割方式は1日1回2Gyずつ，週5回とした．拡大局所，局所，限局照射における照射技法は多分割絞りコリメータによる原体照射を用いた．定位放射線治療は，ライナックを用いたCT撮影法[20]を利用して位置決めを確認したあと，コプラナー原体照射によって行った．使用した線種は，1990年までは10MVX線を，1991年以降は6MVX線を用いた．

4．原体照射

原体照射はガントリーの回転と多分割絞りコリメータの

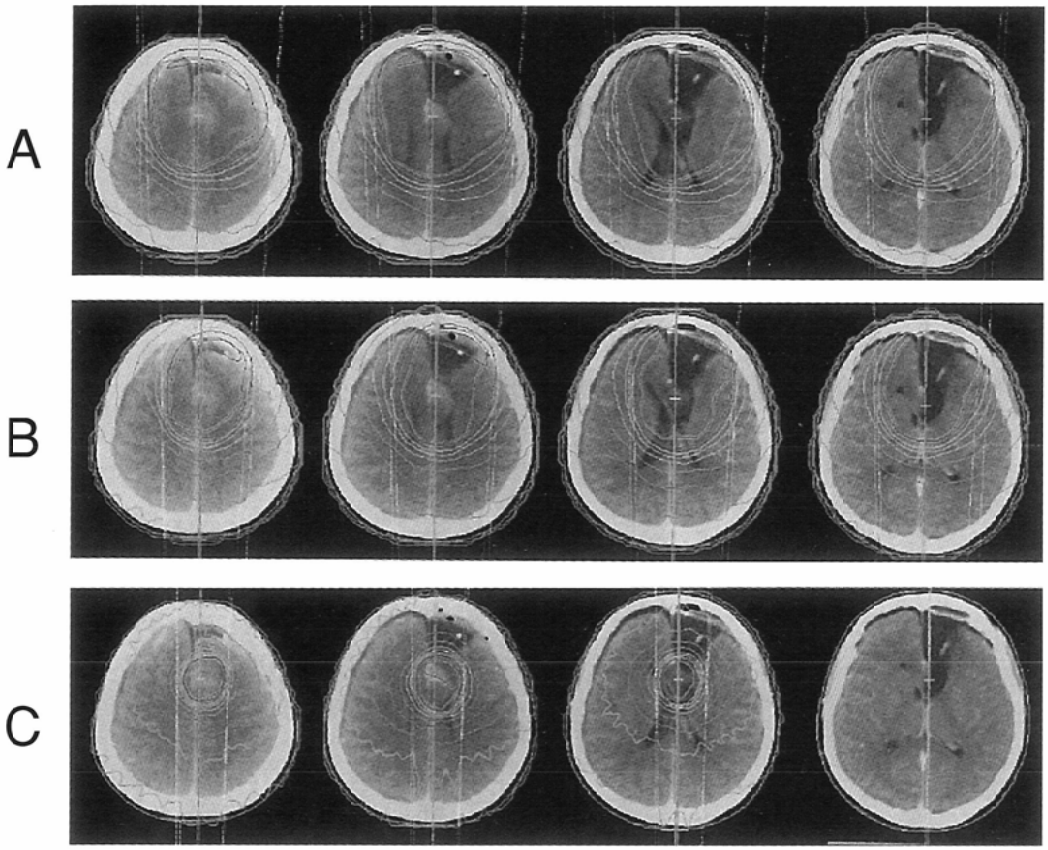

Fig.1 A series of dose distributions for limited local radiation on CT images

開閉を組み合わせた技法であり，各リーフの幅はアイソセンターのレベルで2cmである．治療中，多分割絞りコリメータはターゲット容積に限局した線量分布を作り出すため，ガントリー角に合わせてそれぞれ独立に動く．高線量域だけでなく低線量域もターゲット容積に相似形となる．Fig.1にCT画像上における拡大局所照射，局所照射，限局照射の線量分布を示す．

5．放射線障害

急性または晩発性の放射線障害はRTOG/EORTC morbidity scaleによりスコアリングした．神経症候が増悪した場合，その症候を説明できる腫瘍の再発または進行を示す放射線学的あるいは病理学的な根拠があった場合，放射線による障害とは考えなかった．

6．統計的手法

生存期間は最初の手術から死亡または最終確認日までの時間とした．生存率はKaplan-Meier法により計算した．生存率曲線相互の有意差検定はlogrank testにより行った．単変量および多変量解析はCox比例ハザードモデルを用いた．

結　果

1．生存率

1，2，5年生存率はそれぞれ72%，43%，21%であり，50%生存期間は17カ月であった．1，2，5年無再発生存率はそれぞれ31%，28%，16%であり，50%無再発生存期間は5カ月であった．Fig. 2およびFig. 3に全体の生存率曲線および無再発生存率曲線をそれぞれ示す．

2．再発様式

再発様式は，局所再発19例，他部位の脳での再発3例，局所＋他部位再発2例，上衣下播種4例であった(Table 2)．全脳照射群の再発18例中では局所再発15例，他部位再発1例，局所＋他部位1例，上衣下播種1例であった．局所90Gy以上照射群の再発10例中，局所再発4例，他部位2例，局所＋他部位1例，上衣下播種3例であった．カイ2

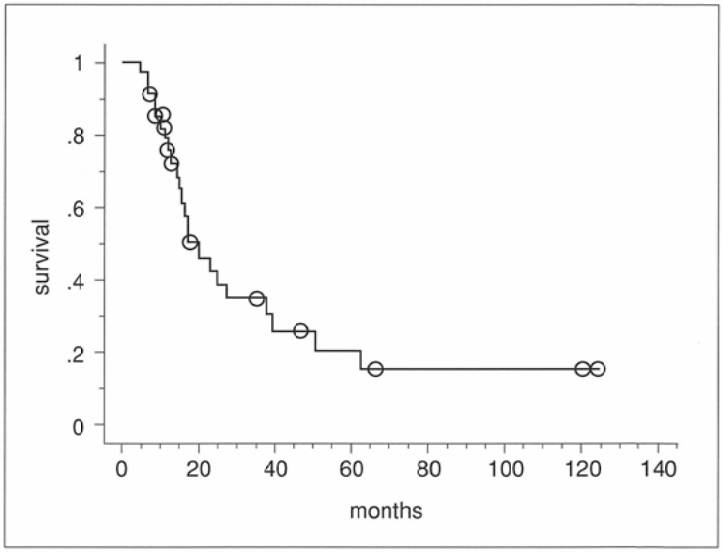

Fig.2 Cumulative survival curve(n = 35)

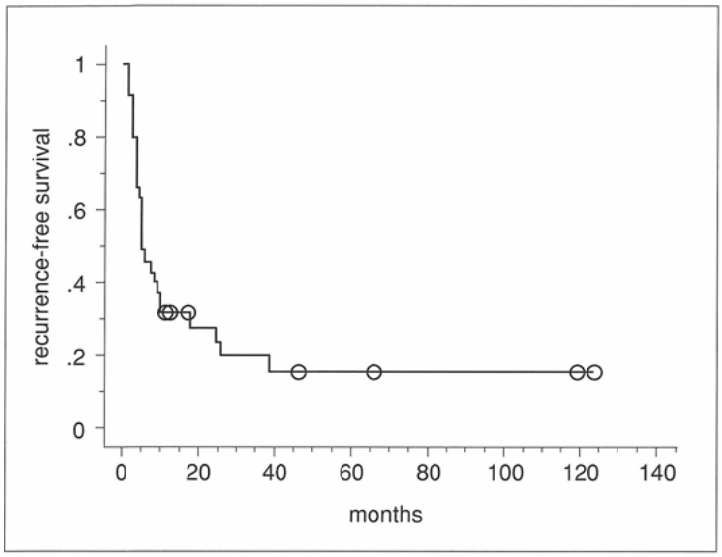

Fig.3　Cumulative recurrence-free survival curve (n = 35)

Table 2　List of Initial Recurrence Sites according to the Treatment Regimen

Mode of recurrence	WB group	(Loco-) regional >= 90Gy	Total
local	15	4	19
distant	1	2	3
local + distant	1	1	2
seeding	1	3	4
Total	18	10	28

乗検定により2つの治療群で再発様式に有意差があった($p = 0.0186$)．11例において再手術を施行した．照射開始時から再手術までの期間は3～27カ月であった(中間値8カ月，平均9.4カ月)．

3．放射線障害

90Gy以上照射群の2例において組織学的に明らかな放射線障害を認めた．1例は，照射終了後2カ月より重篤な頭痛で発症し，CT所見で周囲の著しい浮腫を伴った不整な造影所見を認め，終了後3カ月で死亡した．剖検により放射線壊死と確定診断された．他の1例では照射終了後15カ月で，痴呆様症状が発現し，CT上浮腫を伴った不整な造影所見を認めた．再発を疑って手術を行い，病理学に放射線障害が確認されたが，腫瘍の再発を認めなかった．この2症例はいずれも，限局照射を定位放射線治療として行った．他に2度の急性皮膚炎2例，2度の急性聴力障害1例を認めた．

4．因子分析

単変量解析の結果，KS，切除前容積および切除後容積が有意な予後規定因子であった．年齢，KSおよび切除後容積に多変量解析を適用して分析したが切除後容積のみが統計的に有意であった(Table 3)．Fig.4に腫瘍径が2cm以下の患者および腫瘍径が2cmより大きな患者の生存率曲線を示す．2群において統計的な有意差が存在した($p = 0.014$)．

Fig.5に全脳照射群および局所90Gy照射群の生存率曲線を示す．2群に統計的な有意差は検出されなかったが，全脳照射群の方が生存期間がより長い傾向があった．しかし，Fig.6に示されているように，局所90Gy以上群の方と全脳照射群との間に，無再発生存率についての差はみられなかった．

Table 3　Uni-and Multi-variate Analysis for Potential Prognostic Factors

Variable	Condition	Univariate p	Multivariate p
Age	>=50, <50	0.403	0.3379
KS	>=70, <70	0.0114	0.1258
initial volume		0.0103	-
residual volume		0.0033	0.0287
dose		0.3277	0.8205

考　察

原体照射によって得られた治療成績は現在までに報告されている8～12カ月[16),17),21)]の生存期間と比較して良好であった．

予後規定因子として，年齢，performance status，腫瘍容積，切除範囲等が報告されているが[22),23)]，われわれのデータに多変量解析を適用した結果では切除後容積のみが有意であった．この結果に一致する報告がいくつかなされている[24-28)]．神経膠芽腫の外科的切除範囲の臨床的意義については永らく議論の対象となっているが，切除が腫瘍容積を減少させる最も確かな方法であることを疑う余地はない[22),23),29),30)]．

本研究においては腫瘍サイズは増強効果を認める領域として定義したが，腫瘍細胞はこの範囲を越えて広がってい

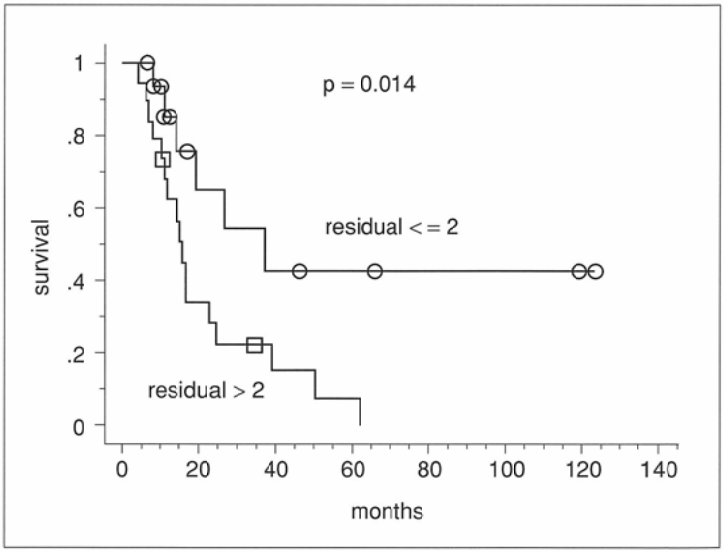

Fig.4　Survival curves for patients with tumors 2 cm or less in diameter and those with tumors larger than 2 cm in diameter

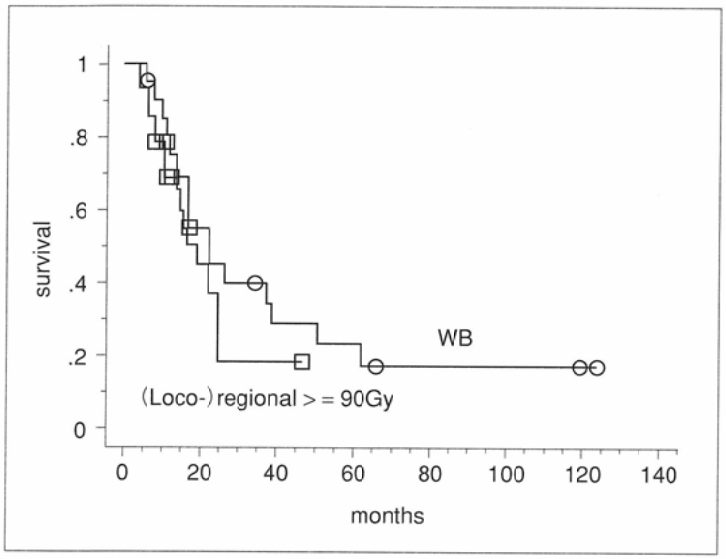

Fig.5 Survival curves for the WB group and the (Loco-) regiona l> = 90Gy group

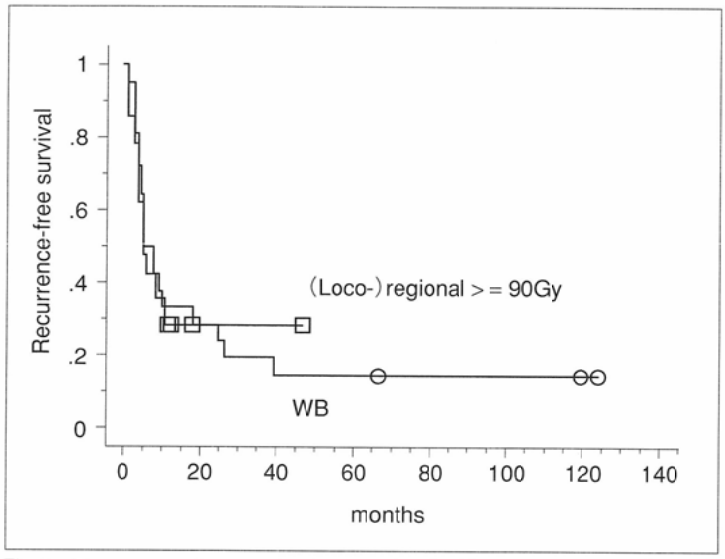

Fig.6 Recurrence-free survival curves for the WB group and the (Loco-) regional > = 90 GY group

る．しかしながら，経過の90％以上の時間で，腫瘍細胞は増強効果を認める領域から2cm以内の範囲に限局していると報告されている[31]．したがって，外照射にせよ組織内照射にせよ，腫瘍辺縁から2cmの範囲の局所コントロールが非常に重要である[32)-35)]．容積の小さな腫瘍に対する，組織内照射あるいは定位放射線治療等の選択的な治療法により2年近い生存期間が得られたと報告されている[4),36)]．しかしMehtaら[26)]は定位放射線治療によって治療した神経膠芽腫の患者24例中19例で(79％)，高線量を受けた中心部においては再発を認めなかったにも関わらず，周辺部で再発を認めたと報告している．Kondziolkaら[37)]が報告したrat C6 gliomaを用いた研究もこの結果を支持している．したがって，合併症発生率の許容できる範囲内で，増強効果を認める領域に対応する中心部残存腫瘍に著しい高線量を与え，その周囲の領域にわずかに少ないがそれでも十分高い線量を照射すべきであると考えられる．

局所照射と限局照射を組み合わせた円錐形の勾配を持つ線量分布はこのような理由により正当化されると考えられる．拡大局所照射および局所照射における線量分布は，腫瘍周辺部の腫瘍細胞の分布に適合しているという点で有利であるかもしれない．

線量については，分割照射では，原体照射を用いることで，分割照射90Gyの投与はほぼ安全であったが，定位照射を行った7例中2例で脳壊死を経験した．定位照射20Gyを含む90Gyの照射は，脳の耐容線量を超える判断している．また，生存率の改善も得られていないことから，現在は定位照射の併用を行っていない．

再発様式に関しては局所再発が最多であった(28例中19例)．治療群別では，全脳照射群で局所再発が18例中15例であったのに対し，局所90Gy以上群で10例中4例のみであり，この差は統計的に有意であった($p = 0.0186$)．この事実は，全脳照射を併用しない超高線量照射においては他部位再発あるいは播種の発生率が局所再発率を上回っている可能性を示唆しており，将来的な神経膠芽腫の治療方針に問題を提起している．全身化学療法および髄注化学療法が神経膠芽腫の治療においてより重要な役割を担うことも考えられる．あるいは，拡大局所照射における照射野をさらに広げる必要があるのかもしれない．2年生存率42％および50％生存期間17カ月という数字には期待を持てるが，症例数が少ないため長期生存に関して結論を下すのは不可能である．ここで述べた治療法の真の価値を評価するためには多施設間の無作為化されたprospective studyが唯一の方法であると考えられる．

文　献

1) Kristiansen K, Hagen S, Kollevold T, et al: Combined modality therapy of operated astrocytomas grade 3 and 4: A prospective multi-center trial of the Scandinavian Glioblastoma Study Group. Cancer 47: 649-652, 1981

2) Chang CH, Horton J, Schoenfeld D, et al: Comparison of postoperative radiotherapy and combined postoperative radiotherapy and chemotherapy in the multidisciplinary management of malignant gliomas. A Joint Radiation Therapy Oncology Group and Eastern Cooperative Oncology Group study. Cancer 53: 999-1007, 1983

3) Prados MD, Gutin PH, Phillips TL, et al: Interstitial brachyiherapy for newly diagnosed patients with malignant gliomas: the UCSF experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 24: 593-597, 1992

4) Gutin PH, Prados MD, Phillips TL, et al: Extemal irradiation followed by an interstitial high activity iodine- 125 implant 'boost' in the initial treatment of malignant gliomas: NCOG Study 6G-

82-2. Int J Radiat Oncol Biol Phys 21 : 601-606, 1991
5) Loeffler JS, Alexander III E. Shea WM, et al: Radiosurgery as part of the initial management of patients with malignant gliomas. J Clin Oncol 10: 1379-1385, 1992.
6) Sakai N, Yamada H, Andoh T, et al: Intraoperative radiation therapy for malignant gliohla. Neurol Med Chir 31: 702-707, 1991
7) Watne K, Nome O, Hager B, et al: Combined intra-arterial chemotherapy and irradiation of malignant gliomas. Acta Oncol 3: 835-841, 1991
8) Fauchon F, Davila L, Chantellier G, et al: Treatnent of malignant gliomas with surgery, intra-arterial infusions of 1-(2-Hydeoxyethyl)chloroethylnitrosourea, and radiation therapy: A phase II study. Neurosurgery 27: 231 -234, 1990
9) Sneed PK. Gutin PH. Larson DA, et al: Patterns of recurrence of glioblastoma multiforme after externnal irradiation followed by implant boost. Int J Radiat Oncol Biol Phys 29: 719-727, 1994
10) Walker MD, Alexander E Jr: Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. J Neurosurg 49: 333-343, 1978
11) Goiten M: The utility of computed tomography in radiation therapy: An estimate of outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys 5: 1799-1802, 1979
12) Norman D, Enzmaun DR, Levin VA, et al: Computed tomography in the evaluation of malignant glioma before and after therapy. Radiology 121: 85-88, 1976
13) Goiten M, Abrams M, Rowell D, et al: Multi- dimensional treatment planning: II. Beam's eye-view, back projection, and projection through CT sections. Int J Radiat Oncol Biol Phys 9: 789-797, 1983
14) McShan DL, Fraass BA, Lichter AS: Full integration of the beam's eye view concept into computerized treatment planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys 18: 1485- 1494, 1990
15) Onoyama Y, Abe M, Yabumoto E, et al: Radiation therapy in the treatment of glioblastoma. Am J Roentgenol 126: 481-492, 1976
16) Walker MD, Strike TA, Sheline GE: An analysis of dose-effect relationship in the radiotherapy of malignant glioblastomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 5: 1725-1731, 1979
17) Nelson DF, Cunan WJ, Scott C, et al: Hyperfractionated radiation therapy and bis-chlorethyl Nitrosourea in the treatment of malignant glioma-possible advantage observed at 72.0 Gy in 1.2 B.I.D. fractions: report of the radiation therapy oncology group protocol 8302. Int J Radiat Oncol Biol Phys 25: 193-207, 1993
18) Aoki Y, Nakagawa K, Onogi Y, et al: An integrated treatnent system and its clinical application. Radiation Medicine 5: 131-141, 1987
19) Zulch KJ: Histological typing of tumors of the central nervous system. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 1979
20) Nakagawa K, Aoki Y, Akanuma A, et al: Real-time beam monitoring in dynamic conformation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 30: 1233-1238, 1995
21) Mahaley MS Jr, Mettlin C, Natarajan N, et al: National survey of patterns of care for brain-tumor patients. J Neurosurg 71: 826-836, 1989
22) Amnritari M, Vlck N, Liao Y: Effect of the extent of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas. J Neurosurg 21: 201-206, 1987
23) Simpson JR, Horton J, Scott C, et al: Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive radiation therapy oncology group (RTOG) clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 26: 239-244, 1993
24) Andreou J, George AE, Wise A: CT prognostic criteria of survival after malignant glioma surgery. AJNR 4: 488-490, 1983
25) Wood JR: The prognostic importance of tumor size in malignant gliomas: A computed tomographic scan study by the Brain Tumor Cooperative Group. J Clin Oncol 6: 338-343, 1988
26) Mehta MP, Masciopinto J, Rozental J, et al: Stereotactic radiosurgery for glioblastoma multiforme: report of a prospective study evaluating prognostic factors and analyzing long-term survival advantage. Int J Radiat Oncol Biol Phys 30: 541-549, 1994
27) Loeffler JS, Shrieve DC, Alexander E 3rd: Radiosurgery for glioblastoma multiforme: the importance of selection criteria. Int J Radiat Oncol Biol Phys 30: 731-733, 1994
28) Sarkaria JN, Mehta MP, Loeffler JS, et al: Radiosurgery in the initial management of malignant gliomas: survival comparison with the RTOG recursive partitioning analysis. Radiation Therapy Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys 32: 931-941, 1995
29) Vecht ChJ, Aezaat CJJ, van Putten WJL, et al: The influence of the extent of surgery on the neurological function and survival in malignant glioma. A retrospective analysis in 243 patients. J Neurol Neurosurg Psych 53: 466-471, 1990
30) Wier B: The relative significance of factors affecting postoperative survival in astrocytomas, grade 3 and 4. J Neurosurg 38: 448-452, 1973
31) Hochberg FH, Pruitt A: An assumption in the radiotherapy of glioblastoma. Neurol 30: 907-911, 1980
32) Garden AS, Maor MH, Yung WK, et al: Outcome and patterns of failure following limited-volume irradiation for malignant astrocytomas. Radiotherapy & Oncology 20: 99- 110, 1991
33) Wallner KE, Galicich JH, Krol G, et al: Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 16: 1405-1409, 1989
34) Loeffler JS, Alexander E 3d, Hochberg FH, et al: Clinical patterns of failure following stereotactic interstitial irradiation for malignant gliomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19: 1455-1462, 1990
35) Coffey RJ. Lunsford LD, Flickinger JC: The role of radiosurgery in the treatment of malignant brain tumors. Neurosurg Clin N Am 3: 231-244, 1992
36) Loeffler JS, Alexander E 3d, Wen PY, et al: Results of stereotactic brachyiherapy used in the initial management of patients with glioblastoma. J Natl Cancer Inst 82: 1918-1921, 1990
37) Kondziolka D, Lunsford LD, Classssen D: Radiobiology of radiosurgery: Part II. The rat C6 glioma model. Neurosurgery 31: 280-288, 1992