

Title	頭蓋内髄膜腫の放射線治療-悪性およびhigh risk良性髄膜腫に対する考察-
Author(s)	清水, 哲平; 飯島, 光晴; 田中, 良明
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1995, 55(15), p. 1047-1052
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20335
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

頭蓋内髄膜腫の放射線治療

—悪性および high risk 良性髄膜腫に対する考察—

清水 哲平 飯島 光晴* 田中 良明**

東京都立駒込病院放射線科

*現：浜松医科大学放射線医学教室 **現：日本大学医学部放射線医学教室

Radiotherapy for Intracranial Meningioma : Special Reference to Malignant and High Risk Benign Meningioma

Tepei Shimizu, Mitsuharu Iijima*
and Yoshiaki Tanaka**

Results of radiotherapy in 21 patients who had been treated for intracranial meningioma from April 1975 to March 1993 at Tokyo Metropolitan Komagome Hospital are presented. All patients were treated with 4 MV X-rays using conventional fractionation. The median tumor dose was 54.4 Gy (range 30 Gy to 70 Gy). Radiotherapy was delivered by conformation technique in 11, parallel opposed field in four and three ports technique in two. Of 21 meningiomas, 13 were histologically malignant and 8 were benign. The median follow-up period was 63 months. Overall survival rate at 5 years was 71% for benign and 63% for malignant meningiomas; the 5-year progression-free survival rates were 25% and 30%, respectively. Eight of 21 patients received 60 Gy or more, and the remaining 13 received less than 60 Gy. The 5-year overall survival rates for these two groups were 43% and 83% ($p < 0.05$), respectively. Ten of 21 patients were treated with post-operative radiotherapy as initial treatment and eleven of 21 patients were treated with salvage therapy with or without surgical excision for recurrent lesions. The 5-year survival rates and progression-free survival rates of these two groups showed no significant differences. From analysis of the clinical course of the salvage therapy group, radiotherapy may prolong survival time and delay further tumor recurrence.

According to the present study, radiotherapy (doses of 55 Gy to 60 Gy) after primary resection and at the time of recurrence are equally effective for prolongation of survival and delay of further tumor recurrence.

Research Code No. : 602

Key words : Meningioma, Metastasis, Radiotherapy,
Conformation radiotherapy

Received Aug. 24, 1994 ; revision accepted Dec. 14, 1994

Department of Radiation Oncology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

* Present address : Department of Radiology, Hamamatsu University, School of Medicine

** Present address : Department of Radiology, Nihon University, School of Medicine

はじめに

頭蓋内髄膜腫(髄膜腫)は髄膜またはarachnoid villiより発生し、成人に見られる最も良性な脳腫瘍の1つであり、全脳腫瘍の15~20%を占める。治療法としては外科的摘出術が基本で全摘術で治癒が可能であり、付着硬膜や周囲の肥厚骨を含めて広範囲に除去することが原則である^{1), 2)}。しかし、発生部位によっては周囲の血管や静脈洞との関係のため全摘が困難な場合も多く、手術死亡率も14%にのぼるとする報告もあり¹⁾、腫瘍全摘後の再発率は5年から10年で12%~32%とされている^{2), 3)}。組織学的には髄膜腫は放射線抵抗性とされ、放射線治療が適用されることは少なく、その効果についても確立しているとは言い難く、発表された報告も少ない。今回われわれの経験した髄膜腫放射線治療症例の臨床経過を検討することにより、髄膜腫に対する放射線治療の効果について若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

対象は1975年4月から1993年3月までに東京都立駒込病院で放射線治療を行い、診断が病理学的に確定している髄膜腫21例である。追跡調査は1993年12月に行い最短観察期間は251日、最長観察期間は4389日、中央値1898日である。年齢は17歳から75歳まで、平均51歳、男女比は11:10であった。21例中10例が初回手術に引き続いての術後照射(初期治療群とする)で、他の11例は救済療法の一環として放射線治療が行われた(救済療法群とする)。先行する手術の範囲は腫瘍全摘4例、亜全摘12例、部分切除3例、開頭生検のみ2例であった。初期治療群は術中所見や病理組織所見で再発の危険が高いと思われた症例で、術後可及的速やかに放射線治療を開始した。放射線治療は4MVリニアックX線で30~70Gyを1回180~200cGyの分割で照射し、平均の腫瘍線量は54.4Gyであった。照射野は腫瘍に限局し、照射法は原体照射法11例、左右対向2門照射および直交2門照射4例ずつ、多門照射2例であった(Table 1)。髄膜腫の発生部位はsphenoidal ridge: 7例、convexity: 6例、parasagittal/falx/tentorium cerebelli: 5例、parasellar: 1例、temporal

fossa : 2 例であった。組織学的には悪性髄膜腫 : 13 例, 良性髄膜腫 : 8 例 (meningotheliomatous type : 3 例, fibroblastic type : 2 例, transitional type : 1 例, unspecified : 2 例) であった。

生存率の計算はKaplan-Meier法, 有意差検定はlogrank法によった。

結 果

1. 生存率

初回手術後の生存率を良性群と悪性群に分けて検討すると, 5 年および10年の累積生存率は良性群で71%, 71%, 悪性群63%, 0%と良性群が優れていたが, 統計学的な有意差は認めなかった (Fig.1 (A)). 死亡例11例の死因は頭蓋内病変の再発によるもの8 例, 他病死2 例, 骨転移による全身衰弱によるもの1 例であった。骨転移で死亡した症例は頭蓋内の再発は認めていない。5 年無再燃生存率は良性群25%, 悪性群30%で有意差は認めなかった (Fig.1 (B)). 再発例15例のうち頭蓋外に遠隔転移を認めた2 例の悪性髄膜腫のほかはすべて局所再発であった。

21例を60Gy以上照射した8 例と60Gy未満の13例に分けて検討した結果, 5 年累積生存率は60Gy以上群43%, 60Gy未満群83%と60Gy未満群が有意に成績がよかった (Table 2). 両群の背景因子を見ると, 60Gy以上群では8 例中6 例が悪性型で腫瘍全摘例はなく, 60Gy未満群では悪性型は13 例中7 例で, 4 例の腫瘍全摘群はすべて本群に含まれていた。

放射線治療を初期治療の一環として行った初期治療群の10例と, 再発後の救済療法として行った救済療法群11例とで初回手術後の累積生存率を検討した。5 年累積生存率は初期治療群49%, 救済療法群80%で有意差は認めないものの救済療法群の方がやや優れていた。線量, 照射時期別の治療成績を良性と悪性に分けて検討しても同様の結果であった (Table 2)。

2. 臨床経過

放射線治療の効果を検討するため, 救済療法群の11例について, 初回手術から再発して放射線治療を行うまでの期間と, 放射線治療を行った後の2 回目の再発までの期間を比較した。ただし髄膜腫の場合, 再発時期が明らかにできない症例もあり, 一部の症例では転帰が明らかになった時点をもって再発時とした。11例中7 例は, 救済療法として放射線治療を行ってからの無再燃期間が, 初回手術から放射線治療までの期間よりも延長していた。特に症例7, 8, 11は救済療法後50カ月から98カ月間再燃を認めず生存中である。なお, 症例1, 2, 4, 7, 11の5 例が良性型で, 他の6 例が悪性型である (Fig.2)。

3. 副反応

髄膜腫の放射線治療後2 例にCT上明らかな脳内病変を認めた。1 例はsphenoidal ridgeの術後再発病巣に50Gy照射した4 年後に両側大脳基底核に多発性の脳梗塞を認めた。1 年

後に老衰で他院にて死亡しているが, 局所の再燃は認めなかった。本例は糖尿病の合併もあり放射線治療と脳梗塞との因果関係は明らかではない。他の1 例はsphenoidal ridgeの病巣に60Gyの術後照射を行った症例である。4 年後に局所再発し他院でガンマナイフによる治療を受け, その1 年後に脳壊死を認めたが, 再燃後2 年6 カ月生存中である。他の19例には明らかな障害は認めていない。

4. 症例

H.A 64歳 女性 (Fig.3)

頭痛, 嘔吐で発症, 大脳鎌の悪性髄膜腫と診断。開頭術を行ったが腫瘍が残存したため, 原体振子照射にて50Gy/25回/36日間の放射線治療を行った。照射により約60%の縮小を認め, 放射線治療後8 年無再燃生存中である。

K.M 54歳 男性 (Fig.4)

頭痛で発症, 小脳テントの悪性髄膜腫と診断。腫瘍全摘 (90%) を行ったが, 19カ月後に再発, 再手術および原体振子照射にて60Gy/30回/40日間の放射線治療を行った。28カ月後にも再発を認め同様の原体振子照射で40Gy/20回/28日間に照射した。その後原発巣には再発を認めなかったが腸骨, 頸椎, 腰椎などに病変を認め, 生検にて髄膜腫

Table 1 Patients' characteristics

age and sex	M	F
--39	3	2
40--49	2	3
50--59	2	0
60--69	3	4
70--	1	1
mean : 51.0±17.0	total	11 10
extent of surgery	total	4
	sub-total	12
	partial	3
	biopsy	2
initial treatment		10
salvage treatment		11
radiation technique	conformation	11
	parallel opposed	4
	wedge pair	4
	multi-portal	2
dose (Gy)	--49	2
	50--59	10
	60--69	7
	mean 54.4±8.5	70

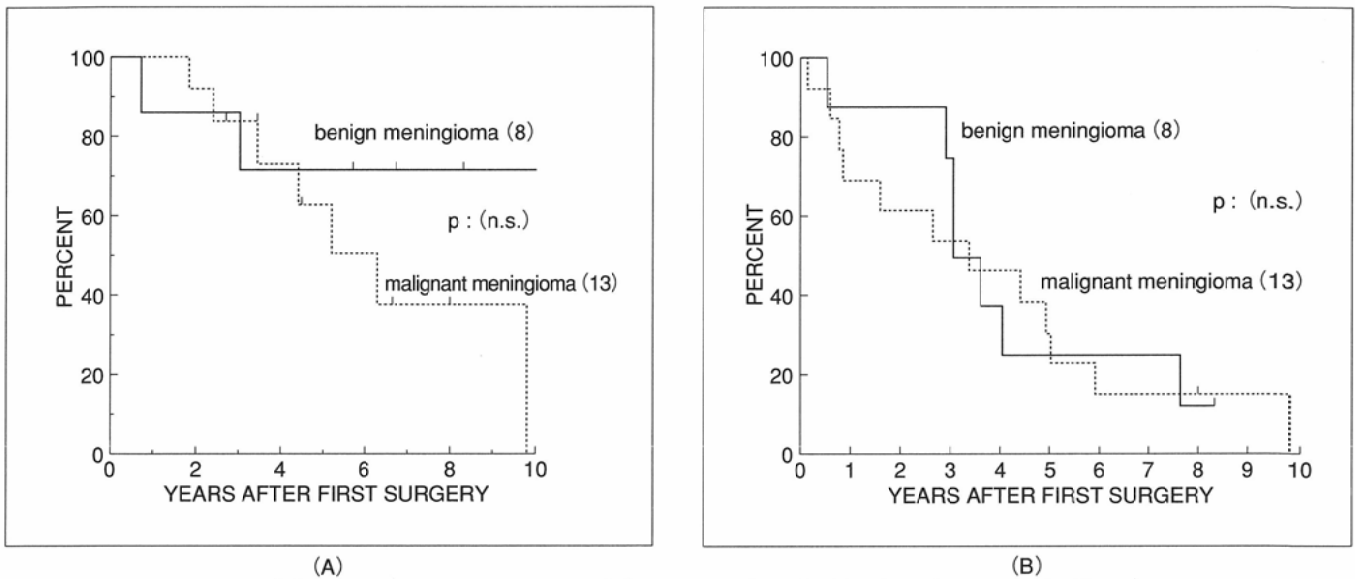


Fig.1 Cumulative survival(A) and progression free survival(B) for meningioma by histology. (n.s. : not significant)

の骨転移と診断. おのおの放射線治療を行い腫瘍の縮小, 疼痛の緩和を認めたが, 初回手術後10年で癌死した.

考 察

病理学的に髄膜腫の大部分は良性型であり, また治療の基本は手術による摘出であるため^{1), 2)}, 放射線治療が適用されることは少ない. このため, われわれの調べ得た範囲では髄膜腫に対する放射線治療のrandomized trialによる報告は見られなかった. 放射線治療の役割を論じた文献でも結果はさまざま, Kingら⁴⁾やYamashitaら⁵⁾は髄膜腫の治療において放射線治療の有用性は少ないと述べている. 一方Taylorら³⁾は132例の良性髄膜腫の治療成績を分析し, 10年局所制御率は腫瘍の亜全摘のみ18%, 亜全摘に術後照射を併用したものの82%, 腫瘍を全摘したものの77%と, 亜全摘例に対する術後照射の有用性を示している. Miralbellら⁶⁾も36例の良性髄膜腫を検討し, 8年無再燃生存率(progression free

survival)を比較し, 手術単独群48%, 術後照射併用群88%と放射線治療の有用性を示している. Waraら⁷⁾は大部分が良性型の213例の髄膜腫を20年以上観察し, 腫瘍が全摘できた84例は術後照射なしでも最短観察期間2年では再発を認めず, 亜全摘例では手術のみの58例は74%に再発を認めたが, 術後照射を行った34例では29%に再発を認めたのみであったとしている.

今回対象とした症例はすべて放射線治療を行った症例であり, 照射の有無による放射線治療の有用性を言及することはできない. そこでYamashitaら⁵⁾やChanら⁸⁾の考え方に従い, 初回治療で放射線治療を受けていない再発症例の臨床経過を検討することにより放射線治療の有用性を検討した(Fig.2). すなわちFig.2において初回手術から再発までの期間と, 放射線治療後の再々発までの期間を比較し, 後者が延長していれば放射線治療の効果があると考えられる. この判定基準によれば, われわれの症例では11例中7例の放射線治療が有用であったと判定された. 7例のうち, 特に3

Table 2 Cumulative survival rate by irradiated dose and treatment aim

histology	total		malignant		benign	
	No.	survival	No.	survival	No.	survival
irradiated dose						
60 Gy >	13	83%	7	69%	6	80%
60 Gy <=	8	43%	6	20%	2	50%
treatment aim						
initial Tx.	10	49%	7	33%	3	67%
salvage Tx.	11	80%	6	50%	5	75%

No. : number of patients * : p : not significant ** : p<0.05

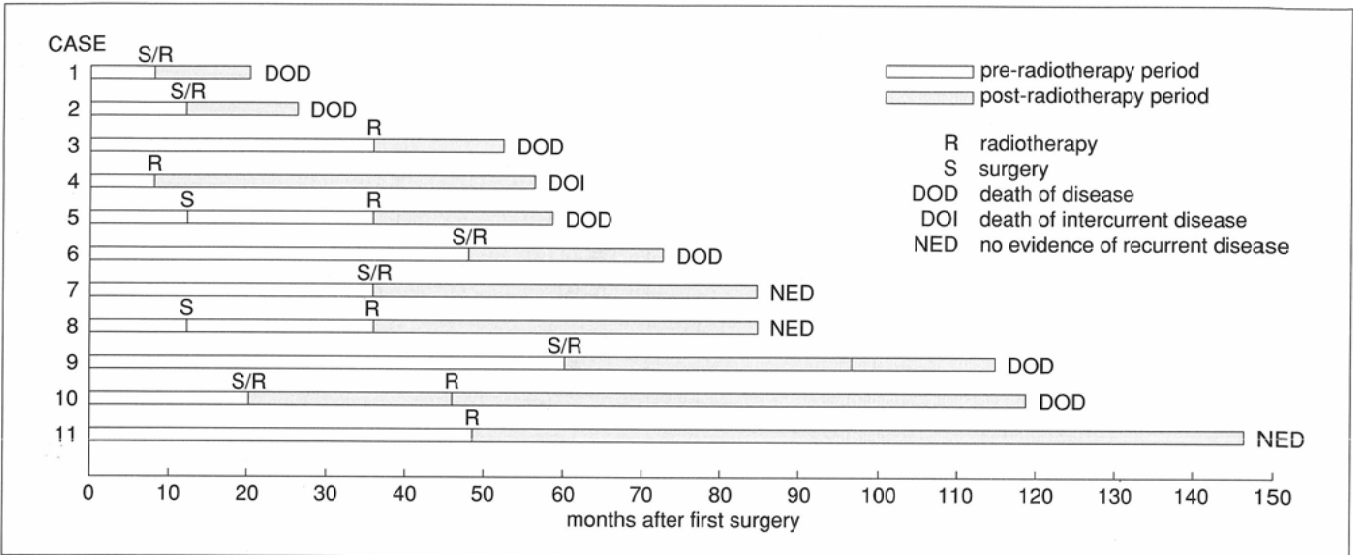


Fig.2 Clinical course of meningioma treated with radiation therapy as salvage treatment.

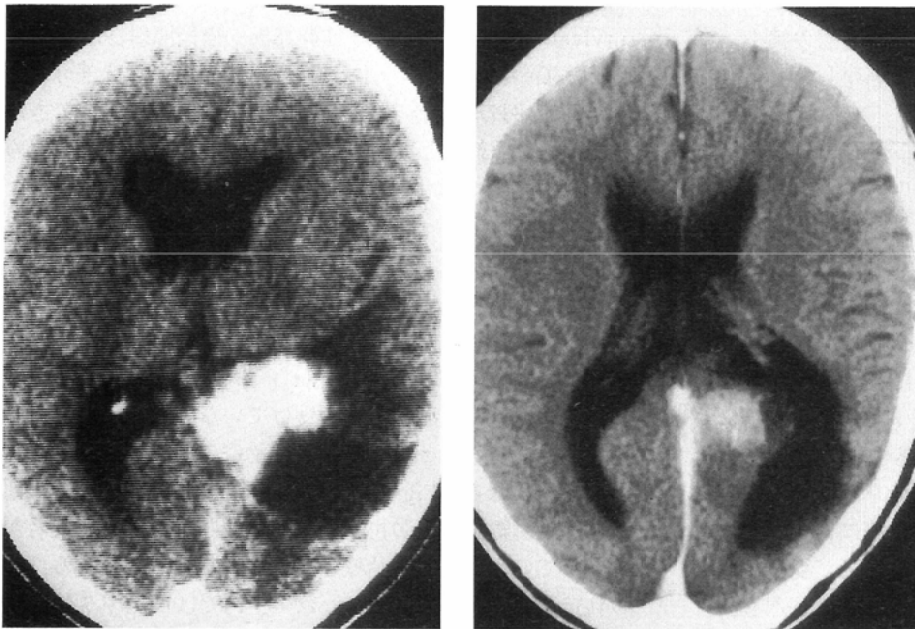
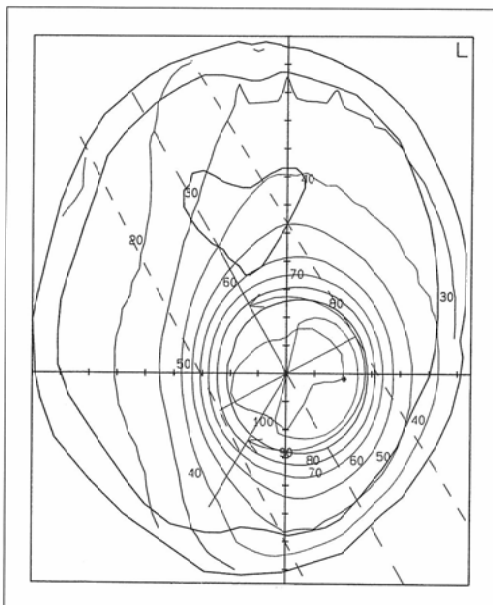


Fig.3 64-year-old female. Malignant meningioma. CT scan taken after surgical resection showed massive remnant tumor at the falx (A). Isodose distribution curves using arc rotation in conformation technique (B). CT scan of 7th year follow up showed stable disease (C).



例は救済療法後50カ月から98カ月無再燃状態で生存中であり、放射線治療が特に有効であったと思われる。

Glaholmら⁹⁾やGoldsmithら¹⁰⁾は放射線治療を行った良性髄膜腫と悪性髄膜腫の累積生存率および無病生存率を比較し、統計学的にも有意に良性群の成績がよかったとしている。今回検討した21例を良性群と悪性群とに分け、累積生存率、無再燃生存率、線量、治療時期別の生存率を検討したが、統計学的な有意差を認めなかった。これは今回対象とした良性髄膜腫は、病理学的には良性でも手術後残存腫瘍量が多く再燃の可能性が高い症例や、手術後経過観察中に再燃をきたした症例であったためと思われる。良性型でありながら手術後再燃を認めた症例は、いずれも非全摘例であった。

髄膜腫に対する至適線量を検討するため、21例を60Gy以上照射した8例と、60Gy未満の13例とに分け治療成績を検

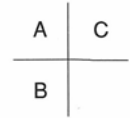
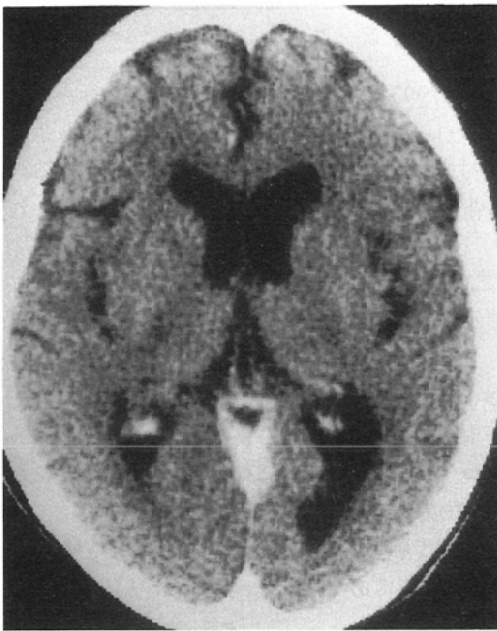
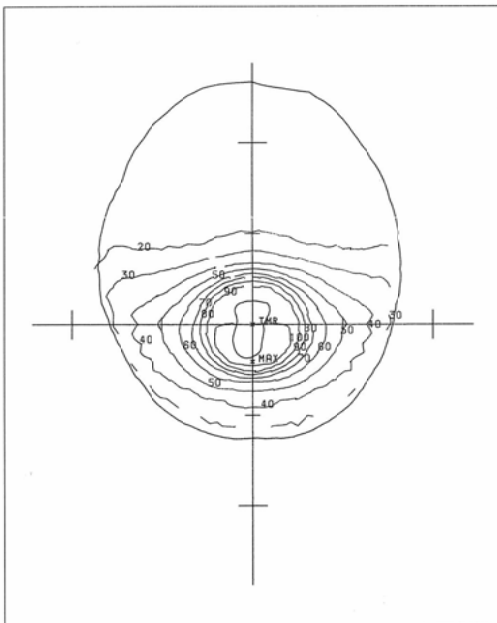


Fig.4 54-year-old male. Malignant meningioma. CT scan taken after surgical resection showed remnant tumor at tentorium cerebelli (A).

Isodose distribution curves using arc rotation in conformation technique (B).

Left iliac bone metastasis (C).



救済され、再発病巣に対する放射線治療の有効性を示した。Forbesら¹²⁾は初回治療の一環としての術後照射と、再発が明らかになってからの放射線治療とで治療成績に差がないことを示した。Miralbellら⁶⁾やSolanら¹³⁾も再発病巣に対する放射線治療の有効性を示し、放射線治療を初回手術に引き続き行っても、再発が明らかになってから行っても成績には差がなかったとしている。一方、Carellaら¹¹⁾は放射線治療は原則として術後直ちに行われるべきであるとしているが、残存腫瘍が小さい場合は再発が明らかになってからの放射線治療でもよいとしている。われわれの症例で初期治療群と、救済療法群とで治療成績を検討した結果では、有意差は認めないものの救済療法群の方がやや優れており、放射線治療は再発が明らかになってからでもよい可能性が示された。ただし術後照射を行った症例は悪性型が多く再発に対し高危険群とも言えるため、この点については今後さらに検討する必要がある。

中枢神経系の放射線治療後の副作用については線量、照射野の大きさ、先行する治療、患者の年齢など多くの因子があり、発生頻度も報告により異なる^{10), 14)}。今回検討した症例では21例中2例に放射線治療後に脳内病変を認めた。

1例はsphenoidal ridgeに50Gy照射した4年後両側の大脳基底核に多発性梗塞を認めたが、糖尿病の合併もあり、放射線治療と脳梗塞との因果関係は少ないのではないかと考える。脳壊死を起こした1例は当院での治療後、他院でガンナイフの治療を受けており、脳壊死の発生にはガンナイフの影響が大きいと考えられる。他の19例には明らかな障害を認めず、原体照射法などを用い注意深く治療計画を立案することにより、髄膜腫に対する50~60Gy程度の放射線治療は安全に行うことができると思われた。

症例H.Aに示したごとく、放射線治療後に腫瘍が残存しても8年の長期経過観察で病変が変化を示さない例もある。

討した結果、60Gy未満群が有意に成績がよかった。60Gy以上群には悪性型や手術も不十分な例が多く、線量についての結論は困難であるが、悪性例に対して60Gy以上を照射しても治療成績の向上には結びつかないと思われる。諸家の報告では髄膜腫に対する術後照射の線量について50~55Gyを至適線量とするものが多い^{3), 7), 11)}。またGoldsmithら¹⁰⁾は良性型には54Gy、悪性型には60Gyが必要であるとし、Salazarら²⁾は大きな残存腫瘍のある場合や、組織型が悪性の場合には60Gyまで照射することを薦めている。Miralbellら⁶⁾は良性型に対し54Gy以下では再発の危険があり、一方55.8Gy以上では障害を生じる可能性が増加するとしている。以上より至適線量としては、良性型55Gy、悪性型や術後残存腫瘍が多い症例に対しては60Gyが適当と思われる。

Waraら⁷⁾は初回手術後の再発16例中8例が放射線治療で

このような経過は髄膜腫の特徴であり、本症例はほぼ治癒状態と考えられる。ただしJaaskelainen¹⁵⁾によれば15~20年後に再燃する症例もあり、今後とも長期にわたる注意深い経過観察が必要と思われる。

症例K.Mでは悪性髄膜腫の頭蓋外転移を示した。21例中頭蓋外転移を示したのは悪性髄膜腫の2例で、転移部位は骨および軟部組織であった。Black¹⁾によれば遠隔転移の発生頻度は0.17%以下で、好発部位は肺、腹腔内臓器、骨であり、転移の発生には病理型や初発部位は無関係で、組織学的良性例の遠隔転移も報告されている。本例では転移巣に対する治療は放射線治療が中心になり、姑息的ではあるが症状の軽快には有用であった。

近年、髄膜腫に対する放射線治療としてガンマナイフや、従来のリニアックX線を用いたstereotactic high dose radiation therapyが試みられているが^{16), 17)}、治療装置の制限もあり、未だ一般的な治療法とはなっていない。今回われわれが検討した21例は従来の治療装置や分割法を用いた症例であるが、生存期間の延長や再発までの期間を延長させ得たと思われる症例を認め、放射線治療の有用性が確認された。しかし、今回の検討は症例数も少なく、背景因子もさまざまであり、本疾患に対して至適治療法を結論するには今後さらに症例を重ねて検討を進める必要があると思われる。

ま と め

1975年4月から1993年3月までに放射線治療を行った21例の髄膜腫の治療成績を検討して以下の結論を得た。

1. 髄膜腫に対する放射線治療は再発時期を延長させるのみでなく、長期生存も可能となり、有効な治療法と思われる。
2. 組織型による治療成績の差は認めなかった。
3. 良性型で不完全手術例には55Gy程度の照射が適当と思われる。
4. 悪性型および良性型でも残存腫瘍の多い症例に対しては60Gy程度が至適線量と思われる。
5. 放射線治療の時期は手術直後でも、再発が明らかになってからでも治療成績に差はなかった。
6. 原体照射法等で腫瘍に局限した照射を行うことで、安全な放射線治療が可能であった。

謝辞

稿を終えるに当たり、症例を提供していただいた当院脳神経外科部長設楽信行先生はじめ脳神経外科の諸先生方に深謝いたします。

本文の要旨は日本放射線腫瘍学会第6回大会(平成5年10月福岡市)において発表した。

文 献

- 1) Black PM : Meningiomas. *Neurosurgery* 32 : 643-657, 1993
- 2) Salazar OM : Ensuring local control in meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15 : 501-504, 1988
- 3) Taylor BW, Marcus RB, Friedman WA, et al : The meningioma controversy ; Postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15 : 299-304, 1988
- 4) King DL, Chang CH, Pool JL : Radiotherapy in the management of meningiomas. *Acta Radiologica Ther Phys Biol* 5 : 26-33, 1966
- 5) Yamashita J, Handa H, Iwaki K, et al : Recurrence of intracranial meningiomas, with special reference to radiotherapy. *Surg Neurol* 14 : 33-40, 1980
- 6) Miralbell R, Linggood RM, de la Monte S, et al : The role of radiotherapy in the treatment of subtotally resected benign meningiomas. *J Neurooncol* 13 : 157-164, 1992
- 7) Wara WM, Sheline GE, Newman H, et al : Radiation therapy of meningiomas. *AJR* 123 : 453-458, 1975
- 8) Chan RC, Thompson GB : Morbidity, mortality, and quality of life following surgery for intracranial meningiomas ; A retrospective study in 257 cases. *J Neurosurg* 60 : 52-60, 1984
- 9) Glaholm J, Bloom HJ, Crow JH : The role of radiotherapy in the management of intracranial meningiomas ; The Royal Marsden Hospital experience with 186 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18 : 755-761, 1990
- 10) Goldsmith BJ, Wara WM, Wilson CB, et al : Postoperative irradiation for subtotally resected meningiomas ; A retrospective analysis of 140 patients treated from 1967 to 1990. *J Neurosurg* 80 : 195-201, 1994
- 11) Carella RJ, Ransohoff J, Newall J : Role of radiation therapy in the management of meningioma. *Neurosurgery* 10 : 332-339, 1982
- 12) Forbes AR, Goldberg ID : Radiation therapy in the treatment of meningioma ; The Joint Center for Radiation Therapy experience 1970 to 1982. *J Clin Oncol* 2 : 1139-1143, 1984
- 13) Solan MJ, Kramer S : The role of radiation therapy in the management of intracranial meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11 : 675-677, 1985
- 14) Al-Mefty O, Kersh JE, Routh A, et al : The long-term side effects of radiation therapy for benign brain tumors in adults. *J Neurosurg* 73 : 502-512, 1990
- 15) Jaaskelainen J : Seemingly complete removal of histologically benign intracranial meningioma ; Late recurrence rate and factors predicting recurrence in 657 patients. A multivariate analysis. *Surg Neurol* 26 : 461-469, 1986
- 16) Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, et al : Stereotactic radiosurgery of meningiomas. *J Neurosurg* 74 : 552-559, 1991
- 17) Engenhardt R, Kimming BN, Hover KH : Stereotactic single high dose radiation therapy of benign intracranial meningiomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19 : 1021-1026, 1990