

転移性脳腫瘍に対するガンマナイフによる定位放射線治療 —主要原発巣からの脳転移500例の検討

小山 徹* 田中 清明
相澤病院ガンマナイフセンター

Gamma Knife Radiosurgery for Metastatic Brain Tumors —Study of 500 Cases with Cerebral Metastases from Major Primary Cancers

Toru KOYAMA and Kiyooki TANAKA
Gamma Knife Center, Aizawa Hospital

The purpose of this retrospective study was to determine the outcome of gamma knife radiosurgery in a variety of patients including relatively poor-risk patients with multiple or large brain metastases.

Between April 2000 and March 2007, many patients with cerebral metastases from cancers of the lung, gastrointestinal tract, breast, and kidney were treated with gamma knife radiosurgery at Aizawa Hospital. Of the 500 patients who were suitable for analysis, there were 322 patients with lung cancer, 105 with gastrointestinal cancer, 48 with breast cancer, and 25 with renal cell carcinoma. A total of 728 treatment sessions were required for salvage therapy by June 2008 (the average was 1.5 times in one individual). The median follow-up period was 13.9 months. When the number of metastases was less than 10, the median survival after first gamma knife radiosurgery was 8.5 months in patients with lung cancer, 6 months with gastrointestinal cancer, 13 months with breast cancer, and 11 months with renal cell carcinoma. In a group of 284 patients with non-small cell lung cancer, the median survival was 13 months in patients with one metastasis, 11 months with 2 to 4 metastases, and 5 months with 5 to 10 metastases. There were 66 patients with metastases 3 to 4 cm in diameter, and the median survival was 6 months. There were 10 patients who died from brain metastases (median survival was 16 months), and 8 patients in whom brain-tumor control had failed within 6 months after gamma knife radiosurgery.

The results of this study suggest that gamma knife radiosurgery may improve survival in poor-risk patients with multiple or large brain metastases even in palliative management. *Shinshu Med J* 56 : 359—364, 2008

(Received for publication July 22, 2008 ; accepted in revised form September 18, 2008)

Key words : radiosurgery, gamma knife, cerebral metastasis

定位放射線治療, ガンマナイフ, 脳転移

I はじめに

ガンマナイフとは開頭手術のかわりにガンマ線を使って脳の病巣を治療する専用の装置で, 201個のコバルト60線源より出たガンマ線を単一の焦点に集束させて

集中的に照射することにより脳の病巣を縮小・消失させる¹⁾。誤差は0.3 mm と小さく, 複数のショットを組み合わせるにより病変部の形状に合わせた照射が可能であり, 多発性脳転移の場合, 離れた空間座標を順番に照射することにより1回の治療で複数の病巣を照射することも可能である。治療のためには局所麻酔によるフレーム固定が必要であり分割照射にはむか

* 別刷請求先: 小山 徹 〒390-8510
松本市本庄2-5-1 相澤病院ガンマナイフセンター

ない。このため、1個から複数個の比較的小さな病巣（直径3cmが目安）に対し、1回の入院で1回の放射線手術を行うのに適した装置である。

転移性脳腫瘍に対するガンマナイフによる定位放射線治療の有効性に関する報告は多数あるが^{1)~8)}、①異なる場所にできた脳転移に対してガンマナイフ治療は何回できるか、②ガンマナイフ治療後の腫瘍再発に対して同一部位への再照射は可能か、③直径3cm以上の大きな脳転移は治療できるか、④ガンマナイフ治療単独または全脳照射を併用して多発性脳転移をどれくらい制御できるか、といった問題は議論の余地があり興味深い。我々は転移性脳腫瘍のガンマナイフ治療について既に報告したが¹⁾、前回の報告では転移巣が11個以上の症例や、腫瘍体積が直径4cm（およそ34ml）より大きいものなど、ガンマナイフ治療には不適切な症例が含まれており、今回それらを除外し自験例を追加して、上記の問題点をふまえて検討する。

II 対象と方法

相澤病院ガンマナイフセンターにおいて、2000年4月18日から2007年3月31日までの約7年間で、主要な原発巣である肺癌・消化器癌・乳癌・腎細胞癌からの脳転移の症例に対し、年齢、性別、初回ガンマナイフ治療時のKarnofsky scale⁹⁾、他院での放射線治療の有無、化学療法の有無、ガンマナイフ治療の回数、再治療までの期間、同一部位への照射回数、主な転移巣の腫瘍体積、転移巣の個数、中心線量、辺縁線量、治療に伴う有害事象などについて検討した。治療後の生存期間などの情報については、患者家族に対する電話や、紹介医に対するFAX・電子メールなどを用いて調査した。治療方針としては、ガンマナイフ治療時に生命予後が3カ月以上期待でき、脳転移による神経症状が改善すれば日常生活動作の改善も期待できるものについて積極的に治療を行った。これらのうち、Karnofsky scaleが40以下、初回ガンマナイフ時の転移巣が11個以上、腫瘍体積が34mlより大きい、他院で全脳照射以外の放射線治療が行われた症例を検討から除外した。検討症例は500例あり、肺癌は322例、消化器癌は105例、乳癌は48例、腎細胞癌は25例であった（表1）。これらについて2008年6月30日までの経過観察期間のうち、のべ728回、1症例あたり1~11回、平均1.5回のガンマナイフ治療が行われた。初回ガンマナイフ治療後の生存率曲線はKaplan-Meier法¹⁰⁾を用いてグラフに示した。

表1 検討症例の概要

患者総数	500例
経過観察期間	0.5-87カ月（平均13.9カ月）
年齢	
70歳以上	219例
70歳未満	281例
性別	
男性	312例
女性	188例
初回ガンマナイフ治療時のKarnofsky scale	
80以上	345例
80未満	155例
全脳照射	
あり	48例
なし	452例
化学療法	
あり	139例
なし	361例
ガンマナイフ治療の回数	
1回	356例
2回	95例
3回以上	49例
再治療までの期間	
初回から2回目まで	8.8カ月
2回目から3回目まで	6.1カ月
同一部位への照射	
2回	35例
3回以上	13例
主な転移巣の腫瘍体積	
14ml以下	434例
14mlより大きく34ml以下	66例
原発巣	
肺癌	322例
消化器癌	105例
乳癌	48例
腎細胞癌	25例

同一部位の腫瘍再発が疑われる場合、再照射に関しては、初回のガンマナイフ治療で辺縁線量20Gyなどの高線量で照射した場合はできるだけ経過観察とし、施行する場合は症例を検討したうえで10-14Gyなどの低線量で行った。直径3cm以上など腫瘍体積が大きい転移巣の場合、初回のガンマナイフ治療では低線量で照射し、臨床的増悪から再治療の適応と判断された場合、数カ月後に同一部位の再照射を行うよう心がけた。

ガンマナイフ治療の方法については、頭皮の4カ所に局所麻酔をしてスクリューピンによるフレーム固定を行い、通常量の造影剤を用いて1.5mmスライスの

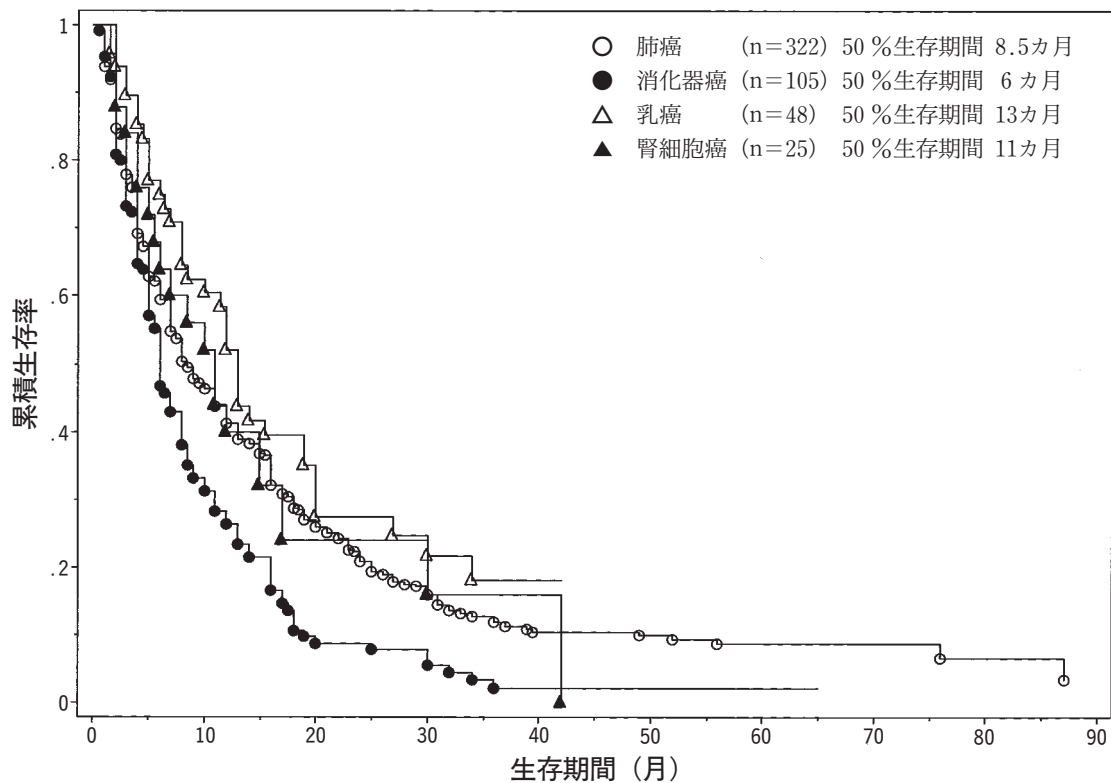


図1 各原発癌ごとの累積生存率

頭部MRIを施行し、画像をGamma Planに転送して治療計画を作成した。ペースメーカーが挿入されている場合などで頭部MRIがとれない場合には造影CTを施行して治療計画を作成した。原則的には治療当日の入院とし、ガンマナイフ治療後に神経症状が出現しないかを1日経過観察し、治療翌日に自宅退院または転院とした。治療後の脳浮腫などが危惧される場合は、状況によりグリセリン・果糖製剤やステロイドの点滴投与を行い、入院日数を数日間延長して経過観察した。

III 結 果

検討した500例の転移性脳腫瘍症例について、癌の発見からガンマナイフ治療までは平均24.7か月であった。

各原発癌ごとに転移巣が1～9個の場合における50%生存期間は、肺癌8.5か月、消化器癌6か月、乳癌13か月、腎細胞癌11か月であった(図1)。肺癌322例のうち非小細胞肺癌は284例あり、その50%生存期間を検討したところ、転移巣が1個の場合13か月、2～4個の場合11か月、5～10個の場合5か月であった(図2)。

ガンマナイフ治療後の腫瘍制御不能例や治療に伴う有害事象に関し検討すると、腫瘍が増大して死亡したものは10例あり、その生存期間は4～36か月、50%生存期間は16か月であった(表2)。腫瘍が増大して6か月以内に開頭手術を行ったものは8例あり、そのうち腫瘍体積が14 ml以下の症例が4例、14 mlより大きいものは4例あった。腫瘍内出血は4例あり、3例は保存的治療を受け、1例は死亡した。髄腔播種が起きたものが4例あり、いずれも全脳照射は未施行であった。

腫瘍体積が14 ml(直径3 cm)より大きく34 ml(直径4 cm)以下の症例は66例あり(表3)、50%生存期間は6か月であった(図3)。腫瘍体積が14 ml(直径3 cm)より大きく22 ml(直径3.5 cm)以下の場合50%生存期間は6か月、腫瘍体積が22 mlより大きく34 ml以下の場合50%生存期間は7か月であった。図1～3における各々の50%生存期間に関して、統計学的な有意差は得られなかった。

IV 考 察

転移性脳腫瘍に対するガンマナイフは直径3 cm以下の転移巣に対する治療として広く使われている¹⁾⁻⁸⁾。

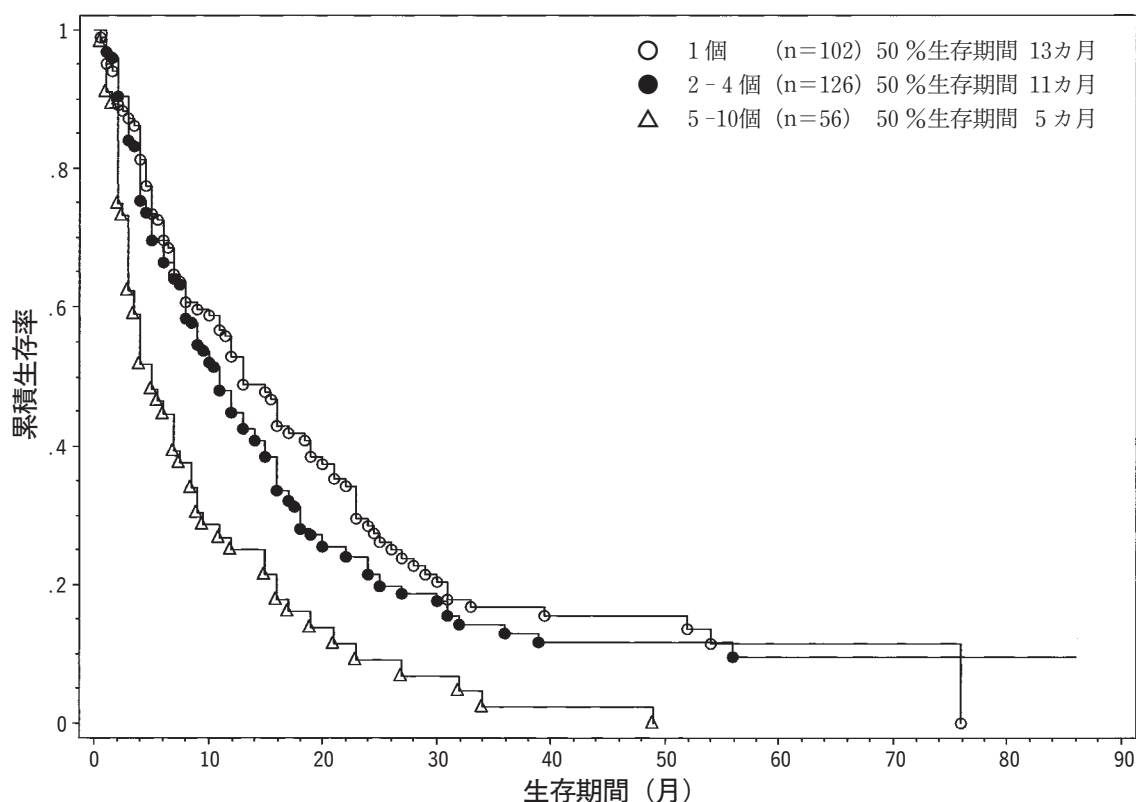


図2 非小細胞肺癌における累積生存率

表2 腫瘍制御不能例，治療に伴う有害事象

腫瘍が増大して死亡したもの (生存期間4~36カ月，50%生存期間16カ月)	10例
腫瘍が増大して6カ月以内に開頭手術を行ったもの (腫瘍体積が14mlより大きいものが4例)	8例
腫瘍内出血 (保存的治療3例，死亡1例)	4例
髄腔播種 (いずれも全脳照射は未施行)	4例

表3 直径3~4cmの転移性脳腫瘍における治療概要

患者数	66例
肺癌	38例
消化器癌	20例
乳癌	6例
腎細胞癌	2例
中心線量	24-47 Gy，平均34.5 Gy
辺縁線量	9-16 Gy，平均13.4 Gy
主な転移巣の腫瘍体積	
14mlより大きく22ml以下	45例
22mlより大きく34ml以下	21例
同一部位への照射	
2回	6例
3回以上	4例
6カ月間の腫瘍制御不能例	5例

しかし、①異なる場所にできた脳転移に対してガンマナイフ治療は何回できるか、②ガンマナイフ治療後の腫瘍再発に対して同一部位への再照射は可能か、③直径3cm以上の大きな脳転移は治療できるか、④ガンマナイフ治療単独または全脳照射を併用して多発性脳転移をどれくらい制御できるか、といった問題は議論の余地があり興味深い。

我々は、肺癌の長期生存例で、異なる場所にできた転移性脳腫瘍に対し11回のガンマナイフ治療を行い86カ月以上の脳転移の制御ができていた症例を経験している。しかし、治療すべき転移巣の体積の総和が大きいかほど放射線障害が起こる可能性が高くなることを念頭におく必要があり、安易にガンマナイフを繰り返すのではなく、全身状態も考慮しながら個々の事例において慎重に検討して追加治療を行う必要がある。

転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ治療後に、腫瘍再発か放射線壊死か診断に苦慮することはある。我々は活動性の腫瘍細胞の有無と局在の評価のためにFDG-PETを利用し、PET-MRI fusion画像を作成してガンマナイフの再治療において照射体積を減らし副作用を軽減するよう試みているが、同一部位の再照射に関しては今後の課題と考えている。

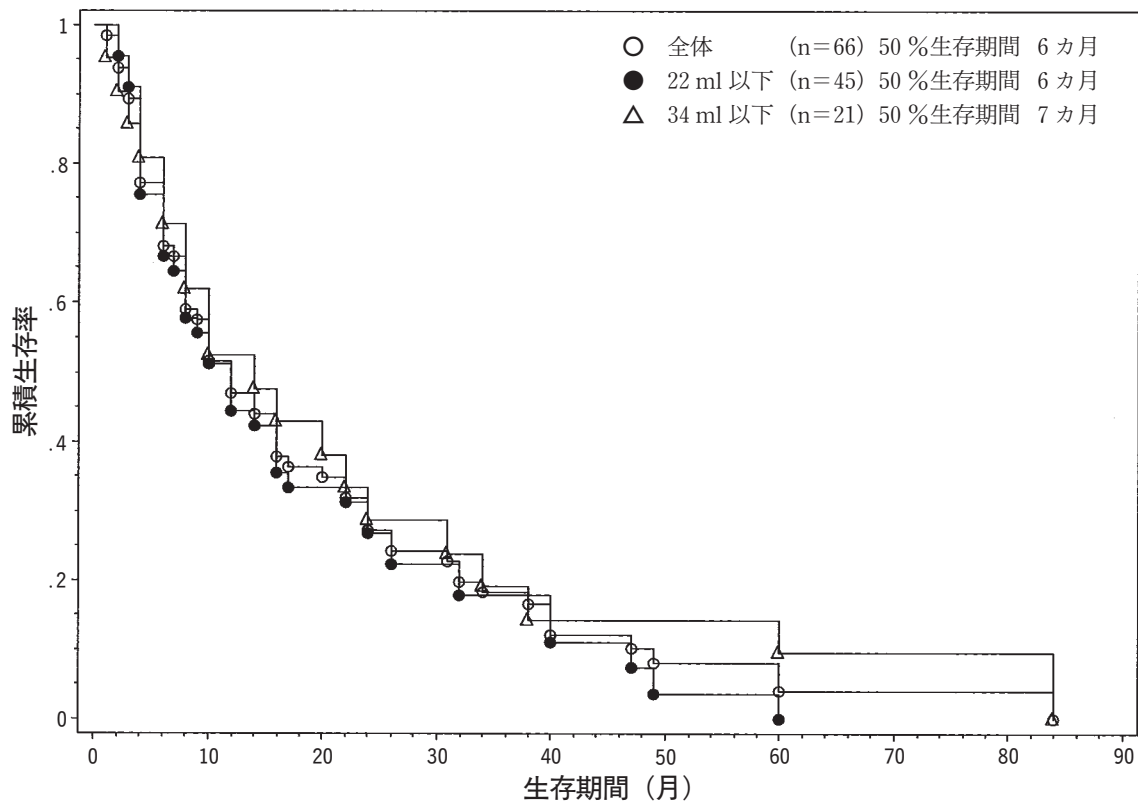


図3 直径3～4 cmの転移性脳腫瘍における累積生存率

直径3 cm以上など、腫瘍が大きくなるほど、神経症状を起こさずに照射できる辺縁線量は低くなる¹¹⁾。今回の検討では直径3～4 cmの比較的大きな腫瘍に対する50%生存期間は6カ月であった。その中にはガンマナイフによる同一部位の複数回照射の症例もあり、脳浮腫などの副作用は目立たなかった。全身状態が不良であったり開頭手術を希望しない状況において、比較的大きな腫瘍に対するガンマナイフは治療選択肢の一つになりうると思われる。

4個以下の多発性転移性脳腫瘍については、全脳照射とガンマナイフを両方行ったり、複数回のガンマナイフを行う方法が報告されているが⁴⁾⁵⁾、日本のガンマナイフ施設では、多数の転移性脳腫瘍に対し複数回のガンマナイフで治療する試みはいくつか見られる⁶⁾。我々は5～6個以上の転移性脳腫瘍の場合、高齢者で全脳照射後の認知症が懸念されたり、既に全脳照射を施行した患者の追加治療などでは、治療時間や患者負担の許す範囲でできるだけ多くの転移巣をガンマナイフで治療するようにしている。今回の検討で、転移巣が5～10個の非小細胞肺癌における50%生存期間は5カ月であった。全身状態が悪い状況下であっても、神経症状をきたしうる病巣を、ガンマナイフ単独また

は全脳照射を併用して治療する価値はあるものと考えている。

今回の検討では母集団の無作為割り付けが行われているわけではなく、結果として得られた50%生存期間などを単純に比較することは難しい。前回の我々の検討では、脳への転移巣が1～9個の場合、50%生存期間は、肺癌8カ月、消化器癌6カ月、乳癌6カ月、腎細胞癌8.5カ月であった¹⁾。また平井²⁾の報告では、322例の1個から複数個の転移性脳腫瘍について平均1.7回のガンマナイフ治療を行い、その50%生存期間は、肺癌7.6カ月(152例)、大腸癌6.5カ月(42例)、乳癌8.6カ月(36例)、腎細胞癌8.6カ月(22例)であった。今回の我々の検討では、肺癌8.5カ月、消化器癌6カ月、乳癌13カ月、腎細胞癌11カ月であり、特に乳癌の生存期間が長くなっているのは、他の群に比較し転移巣の個数が少なかったためと思われる(48例中40例は転移巣が4個以下)。今回の我々の検討で、比較的症例の多い非小細胞肺癌に関しては、50%生存期間が、転移巣が1個の場合13カ月、2～4個の場合は11カ月、5～10個の場合は5カ月であり、過去の文献的報告と類似している³⁾⁵⁾⁸⁾。

今回提示した諸データは、比較的状态の悪い症例も

含め、ガンマナイフによる低線量複数回照射を行うなどにより、もとの症状をできるだけ悪化させないという配慮の上で得られたものであり、ガンマナイフ治療の有効性であるとともに限界であることを念頭に置く必要がある。

文 献

- 1) 小山 徹, 小口和浩, 北澤和夫, 長島 久, 岩下具美, 小山淳一: 転移性脳腫瘍に対するガンマナイフによる定位放射線治療. 信州医誌 51: 401-409, 2003
- 2) 平井達夫: 転移性脳腫瘍: Gamma Knife 治療の適応と限界. 脳神経外科の最先端 NO. 2, 21世紀の新領域とニューテクノロジー, pp 1-13, 先端医療技術研究所, 東京, 2000
- 3) Muacevic A, Kreth FW, Horstmann GA, Schmid-Elsaesser R, Wowra B, Steiger HJ, Reulen HJ: Surgery and radiotherapy compared with gamma knife radiosurgery in the treatment of solitary cerebral metastases of small diameter. J Neurosurg 91: 35-43, 1999
- 4) Kondziolka D, Patel A, Lunsford LD, Kassam A, Flickinger JC: Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 45: 427-434, 1999
- 5) Sneed PK, Lamborn KR, Forstner JM, McDermott MW, Chang S, Park E, Gutin PH, Phillips TL, Wara WM, Larson DA: Radiosurgery for brain metastases: is whole brain radiotherapy necessary? Int J Radiat Oncol Biol Phys 43: 549-558, 1999
- 6) Serizawa T, Iuchi T, Ono J, Saeki N, Osato K, Odaki M, Ushikubo O, Hirai S, Sato M, Matsuda S: Gamma knife treatment for multiple metastatic brain tumors compared with whole-brain radiation therapy. J Neurosurg (Suppl 3) 93: 32-36, 2000
- 7) Wowra B, Siebels M, Muacevic A, Kreth FW, Mack A, Hofstetter A: Repeated gamma knife surgery for multiple brain metastases from renal cell carcinoma. J Neurosurg 97: 785-793, 2002
- 8) Nam TK, Lee JI, Jung YJ, Im YS, An HY, Nam DH, Park K, Kim JH: Gamma knife surgery for brain metastases in patients harboring four or more lesions: survival and prognostic factors. J Neurosurg (Suppl) 102: 147-150, 2005
- 9) Karnofsky DA, Burchenal JH: The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: MacLeod CM (ed), Evaluation of chemotherapeutic agents. pp 191-205, Columbia University Press, New York, 1949
- 10) Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat Assoc 53: 475-481, 1958
- 11) Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Flickinger JC: Stereotactic radiosurgery of meningiomas. J Neurosurg 74: 552-559, 1991

(H 20. 7. 22 受稿; H 20. 9. 18 受理)