

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

小山 徹^{1)*} 小口和浩²⁾ 北澤和夫¹⁾
長島 久¹⁾ 岩下具美¹⁾ 小山淳一¹⁾

1) 相澤病院脳神経外科, ガンマナイフセンター

2) 相澤病院ポジトロン断層撮影センター

Gamma Knife Radiosurgery for Metastatic Brain Tumors

Toru KOYAMA¹⁾, Kazuhiro OGUCHI²⁾, Kazuo KITAZAWA¹⁾

Hisashi NAGASHIMA¹⁾, Tomomi IWASHITA¹⁾ and Jun-ichi KOYAMA¹⁾

1) *Department of Neurosurgery and Gamma Knife Center, Aizawa Hospital*

2) *Positron Emission Tomography 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 January 2003, 206 patients with cerebral metastases from cancers of the lung, gastrointestinal tract, breast, and kidney were treated with gamma knife radiosurgery by the senior author at Aizawa Hospital. Of the 199 patients who were suitable for analysis, there were 132 patients with lung cancer, 37 with gastrointestinal cancer, 17 with breast cancer, and 13 with renal cell carcinoma. A total of 262 treatment sessions were required for salvage therapy by July 2003 (the average was 1.4 times in one individual). The median follow-up period was 8.5 months. When the number of metastases was less than 10, the median survival was 8 months in patients with lung cancer, 6 months with gastrointestinal cancer, 6 months with breast cancer, and 8.5 months with renal cell carcinoma. In a group of non-small cell lung cancer, the median survival was 9.5 months in patients with less than 5 metastases, 7 months with 5 to 9 metastases, and 8 months with 10 or more metastases. There were 21 patients who had 10 or more metastases, and the median survival was 6 months. There were 16 patients in whom tumor control had failed 6 months after gamma knife radiosurgery or who experienced radiation-induced symptoms (8%). There were 26 patients with metastases 3 to 4 cm in diameter, and tumor control failed in 4 (15.4%).

Gamma knife radiosurgery can be a useful tool even in the palliative management in poor-risk patients with multiple or large brain metastases. *Shinshu Med J 51: 401-409, 2003*

(Received for publication August 14, 2003; accepted in revised form August 29, 2003)

Key words : radiosurgery, gamma knife, cerebral metastasis, FDG-PET

定位放射線治療, ガンマナイフ, 脳転移, FDG-PET

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⁾。照射線量の分布は isodose curve として治療計画用コンピューターシステム (Gamma Plan) にて計算されるが、照射線量の実測値と比較しても誤差は0.3mm と小さく座標精度は高い。4種類の大きさのコリメータヘルメット (4・8・14・18mm) を使ったショットを組み合わせることにより、病変部の形状に合わせて重要な脳組織を避け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

* 別刷請求先: 小山 徹 〒390-8510
松本市本庄 2-5-1 相澤病院脳神経外科

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、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、2mmスライスのmagnetic resonance imaging (MRI)などを施行して画像をGamma Planに転送して治療計画を作成する。フレームは一旦はずすと再装着のために上記の手技をやり直す必要があり分割照射にはむかない。このため、1個から複数個の比較的小きな病巣(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)~7)}、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ガンマナイフ治療と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。今回転移性脳腫瘍のガンマナイフ治療について、上記の問題点をふまえて自験例を用いて検討する。

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2003年1月31日までの約2年9カ月で、主要な原発巣である肺癌・消化器癌・乳癌・腎細胞癌の206症例に対してガンマナイフによる定位放射線治療が行われた。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。このうち年齢、性別、初回ガンマナイフ治療時のKarnofsky scale⁸⁾、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、放射線障害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、紹介医に対する電話・FAX・電子メールなどを用いて調査した。この中で、過去に複数回の放射線治療を行ったものが1例、転移巣が無数にあり特別な医療行為と介助が必要(Karnofsky scaleが40)で予後が明らかに不良だが患者家族の希望などを考慮してガンマナイフ治療を行ったものが2例、治療後の追跡調査ができなかったものが3例、原発巣や脳転移とは関係ない要因で死亡したものが1例

あり検討から除外した。検討症例は199例あり、肺癌は132例、消化器癌は37例、乳癌は17例、腎細胞癌は13例であった(表1)。これらについて2003年7月31日までの経過観察期間のうち、のべ262回、1症例あたり1から5回、平均1.4回のガンマナイフ治療が行われた。ガンマナイフ治療後の生存率曲線はKaplan-Meier法⁹⁾を用いてグラフに示した。

表1 検討症例の概要

患者総数	199例			
経過観察期間	0.5-32カ月 (平均8.5カ月)			
年齢				
70歳以上	76例			
70歳未満	123例			
性別				
男性	125例			
女性	74例			
初回ガンマナイフ治療時のKarnofsky scale				
70以上	162例			
70未満	37例			
他院での放射線治療				
全脳照射	26例			
その他	5例			
化学療法				
あり	66例			
なし	133例			
ガンマナイフ治療の回数				
1回	143回			
2回	42回			
3回以上	14回			
再治療までの期間				
初回から2回目まで	7.8カ月			
2回目から3回目まで	6.6カ月			
同一部位への照射				
2回	24例			
3回以上	4例			
主な転移巣の腫瘍体積				
14ml未満	167例			
14ml以上34ml未満	26例			
34ml以上	6例			
転移巣の個数	肺癌	消化器癌	乳癌	腎癌
	(132例)	(37例)	(17例)	(13例)
1-4個	94例	33例	9例	10例
5-9個	25例	4例	2例	1例
10個以上	13例	0例	6例	2例

腫瘍再発時の同一部位への再照射に関しては、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た。転移巣が脳幹部や運動野など神経症状を起ししやすい部位にあったり10個近い多発性脳転移の場合では、腫瘍体積が比較的小さくとも初回のガンマナイフ治療で辺縁線量14-18Gyなど比較的低線量で照射し、頭部MRIを経過観察しながら新しく出現した他の転移巣と合わせて数カ月後に同一部位の再照射を行った。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辺縁線量10-14Gyなどの低線量で照射し、腫瘍が縮小してから数カ月後に同一部位の再照射を行うよう心がけた。同一部位への3回目の照射は症例を検討したうえで、施行する場合は低線量で行った。

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2mmスライスの頭部MRI (General Electronics社製, 1.5T Signa Horizon) 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、2mmスライスの造影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199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21カ月(肺癌11カ月, 消化器癌37カ月, 乳癌51カ月, 腎細胞癌39カ月)であった。

各原発巣ごとに転移巣が1から9個の場合における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(図1)。肺癌132例のうち非小細胞肺癌は93例あり、その50%生存期間を検討したところ、転移巣が1から4個の場合9.5カ月, 5から9個の場合7カ月, 10個以上の場合8カ月であった(図2)。また、検討した症例全体について10個以上の転移巣があるものは21例あり、その50%生存期間は6カ月であった(図3)。このうち1年以上自立した生活ができたものは3例あった。

検討症例全体のうち、腫瘍制御ができなかったり放射線障害に伴う有害事象が起きたものは16例(全体の8%)あった。内訳は、腫瘍が増大し継続治療を希望せず死亡したものが3例, 腫瘍が増大し6カ月以内に開頭手術を行ったものが4例, 腫瘍が縮小せず生活動作の改善がなかったものが5例, 腫瘍内出血が2例, 全脳照射をせずに髄腔播種が起きたものが1例, 放射線壊死による神経症状のため入院治療が必要であったものが1例であった(表2)。

腫瘍体積が14ml(直径3cm)以上34ml(直径4

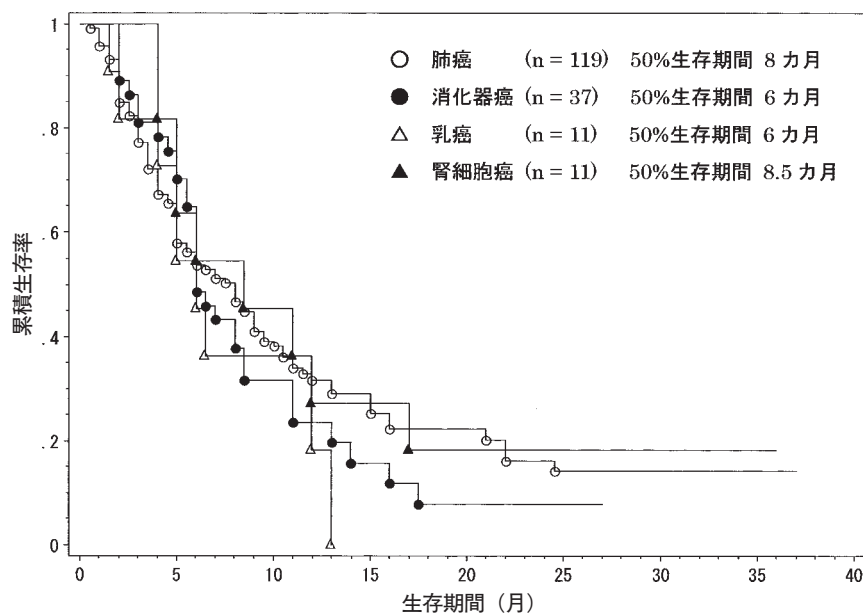


図1 各原発巣ごとの累積生存率

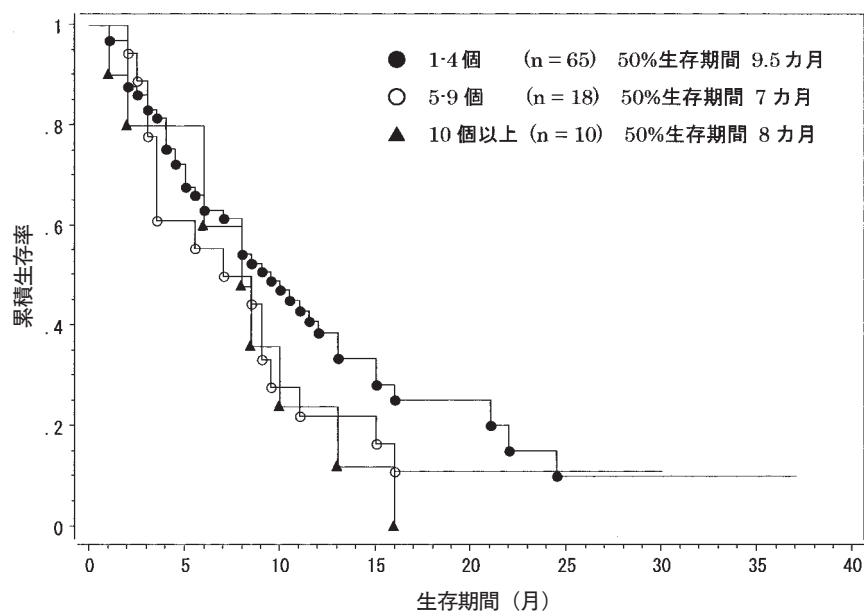


図2 非小細胞肺癌における累積生存率

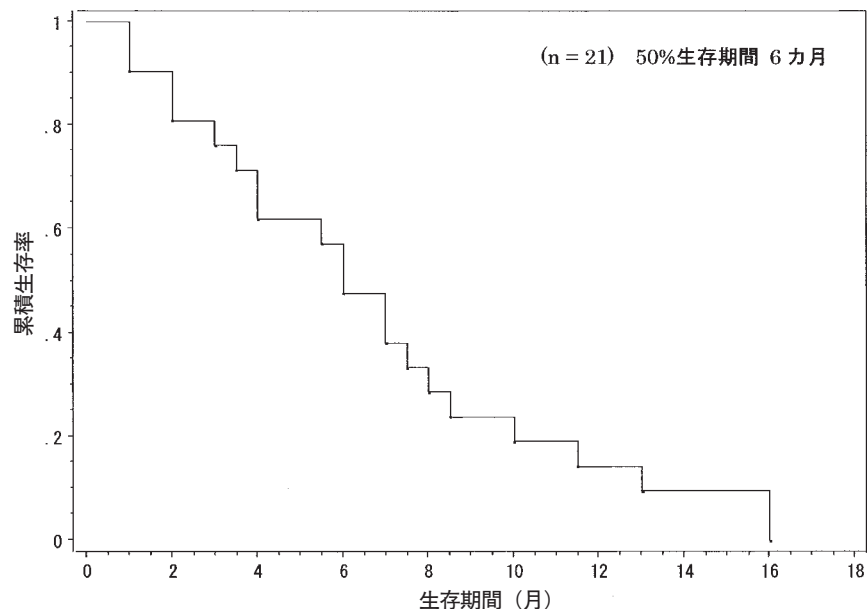


図3 転移巣が10個以上の場合の累積生存率

cm) 未満の症例は26例あり、平均の中心線量は35.5 Gy、辺縁線量は12.3Gyであった(表3)。そのうち、腫瘍が増大し6カ月以内に開頭手術を行ったものが3例、腫瘍が縮小せず生活動作の改善がなかったものが1例あり、6カ月間の腫瘍制御が不可能であったものは4例(15.4%)あった。

IV 症 例

A 症例1, 異なる場所にできた脳転移に対する複数回治療

68歳男性。1993年12月、大腸癌に対し前方切除術が行われた。2001年12月、左顔面のけいれんと左上肢の

麻痺があり、頭部MRIにて右前頭葉にリング状に造影される腫瘍が認められ、12月12日にガンマナイフによる定位脳照射を施行(図4A)。腫瘍体積は3.0mlで、中心線量40Gy、辺縁線量18Gy(45% isodose)で照射した。症状は消失したが、2002年4月の頭部MRIで左小脳に再発が認められ、5月2日に2回目のガンマナイフ治療を施行(図4B)。2002年7月の頭部MRIで左前頭葉などに2個の再発が認められ、8月9日3回目のガンマナイフ治療を施行(図4C)。2003年1月の頭部MRIで左前頭葉などに3個の再発が認められ、1月16日4回目のガンマナイフ治療を施行(図4D)。初回のガンマナイフ治療より17.5カ月

表2 腫瘍制御不能例，放射線障害に伴う有害事象

No.	年齢/性	KS*	生存期間 (月)	原発巣	移転巣 の数	腫瘍体積 (ml)	中心線量 (Gy)	辺縁線量 (Gy)	コメント
腫瘍が増大して死亡したもの									
1	61女	50	2	肺癌(腺癌)	1	74.3	34	12	右頭頂葉，皮下
2	68男	60	2	消化器癌(直腸)	1	60.9	27	8	右前頭葉
3	75男	80	1.5	肺癌(小細胞癌)	1	65.3	30	6	全脳照射後，出血あり
腫瘍が増大して6カ月以内に開頭手術を行ったもの									
4	63男	90	7	消化器癌(直腸)	1	17.8	24	12	小脳，のう胞性変化あり
5	66男	80	6	肺癌(扁平上皮癌)	1	22	30	9	左前頭葉
6	55男	90	2	消化器癌(大腸)	2	18.4	40	14	左運動野
7	73男	90	9以上	消化器癌(直腸)	2	9.5	40	16	左小脳
腫瘍が縮小せず生活動作の改善がなかったもの									
8	72男	90	5	肺癌(組織型不明)	1	5	36	18	右運動野，てんかんあり
9	44男	50	2.5	消化器癌(直腸)	3	6	40	14	肛門周囲膿瘍あり
10	77男	80	2	肺癌(小細胞癌)	1	19.3	40	12	右前頭葉
11	71女	80	1.5	乳癌	1	10.5	40	14	左運動野，てんかんあり
12	60女	80	5	腎細胞癌	1	6	40	16	拡大局所30Gy 後
腫瘍内出血									
13	49男	80	5	腎細胞癌	4	42	30	18	緊急開頭手術
14	61男	70	5.5	腎細胞癌	10	7	40	16	保存的治療
髄腔播種									
15	44女	90	6	消化器癌(胃)	1, 3	1, 1	40, 40	20, 20	2回ガンマナイフ後
放射線壊死のため入院治療が必要									
16	69女	80	8以上	乳癌	4, 4	1, 2	25, 40	20, 20	同一部位を計3回照射

*KS=Karnofsky scale

表3 直径3から4cmの転移性脳腫瘍における治療概要

患者数	26例
肺癌	13例
消化器癌	9例
乳癌	2例
腎細胞癌	2例
中心線量	24-47Gy(平均35.5Gy)
辺縁線量	9-14Gy(平均12.3Gy)
同一部位への照射	
2回	5例
3回以上	なし
6カ月間の腫瘍制御不能例	
	腫瘍体積(ml) 中心線量(Gy) 辺縁線量(Gy)
No.4*	消化器癌(直腸) 17.8 24 12
No.5	肺癌(扁平上皮癌) 22 30 9
No.6	消化器癌(大腸) 18.4 40 14
No.10	肺癌(小細胞癌) 19.3 40 12

*症例番号は表2に対応

経過し，全身状態の悪化のため死亡した。

B 症例2，腫瘍再発に対する同一部位の照射

52歳女性。1999年3月，肺腺癌に対し左上葉切除術が行われ，引き続きシスプラチン(ランダ)とドセタ



図4 造影MRI水平断(症例1)

A 1回目治療時 B 2回目治療時
C 3回目治療時 D 4回目治療時

キセル水和物(タキソテール)による化学療法が行われた。2002年8月より歩行時のふらつきが出現し，9月の頭部MRIで右側頭葉に腫瘍が認められ，9月26日ガンマナイフによる定位脳照射を施行(図5A)。

腫瘍体積は10.3mlで、中心線量40Gy、辺縁線量16 Gy (40% isodose) で照射した。腫瘍は一旦縮小したが2003年2月の頭部MRIで同一部位の再発が認められ、3月3日に2回目のガンマナイフ治療を施行。腫瘍体積は7.3mlで、中心線量42.5Gy、辺縁線量17 Gy (40% isodose) で照射した。腫瘍は一旦縮小したが5月の頭部MRIで再び同一部位の造影所見の増大が認められた。ここで、2-[(18)F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) を行ったところ、右側頭葉の造影される部位の外側にFDGの集積が認められ(図5 B)、活動性の腫瘍細胞の存在を疑い、5月15日に3回目のガンマナイフ治療を施行(図5 C)。右側頭葉の6.6mlの領域に中心線量36Gy、辺縁線量18Gy (50% isodose) で照射した。1カ月後の頭部MRIで腫瘍と周囲の脳浮腫は改善し(図5 D)、初回のガンマナイフ治療より10カ月経過し、生体動作は自立した状態で外来で経過観察中である。

C 症例3, 大きな腫瘍に対するガンマナイフ治療

61歳男性。1999年8月、直腸癌に対して前方切除術が行われた。2000年11月、肝転移と肺転移が認められた。2002年10月、頭痛をきっかけに頭部CT・MRIをとり右後頭葉などに5個の転移巣が認められ、10月16日にガンマナイフによる定位脳照射を施行(図6 A)。

右後頭葉の腫瘍体積は21.4mlで、中心線量46.7Gy、辺縁線量14Gy (30% isodose) で照射した。11月下旬に頭痛・嘔気を訴え入院し、頭部MRIで右後頭葉の腫瘍周囲の脳浮腫の悪化が認められ、新しく出現した小病巣と合わせて6個の転移巣に対し12月4日に2回目のガンマナイフ治療を施行(図6 B)。右後頭葉の腫瘍体積は19.6mlで、中心線量40Gy、辺縁線量14 Gy (35% isodose) で照射した。グリセリン・果糖製剤やステロイドの投与も行い症状は改善し2週間後に退院。頭部MRIで右後頭葉の腫瘍は特に縮小せず、周囲の脳浮腫は持続した。2003年5月の頭部MRIで新しく小病巣が認められ、5月12日にFDG-PETを行ったが右後頭葉の浮腫病変に一致して広範な集積低下が認められ(図6 C)、活動性の腫瘍細胞は存在しないものと判断した。5月15日右後頭葉の腫瘍の再照射は行わず、5個の小病巣に対してのみガンマナイフ治療を施行(図6 D)。その後、フルオロウラシル (5FU)、ホリナートカルシウム (ロイコポリン)、およびプレドニゾロン (プレドニン) の経口投与を行い、初回のガンマナイフ治療より8カ月経過し左下1/4半盲はあるものの生体動作は自立した状態で外来で経過観察中である。

D 症例4, 多発性脳転移に対する複数回治療

50歳女性。2000年6月、左乳癌に対して定型的乳房

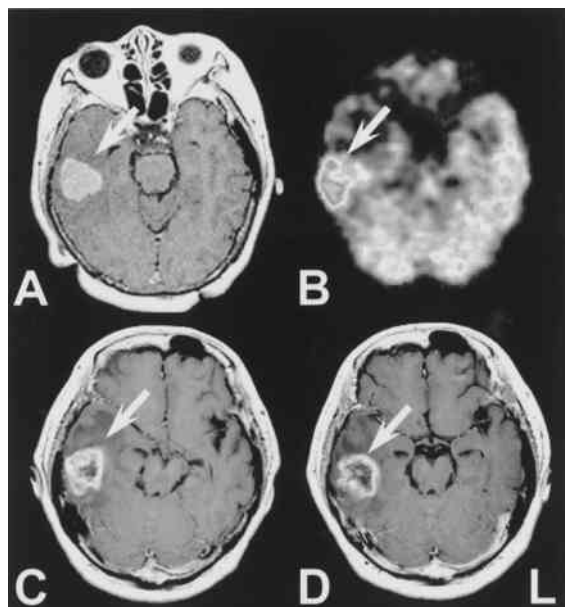


図5 造影MRIおよびFDG-PET (症例2)

- A 造影MRI 水平断, 1回目治療時
- B FDG-PET, 3回目治療前
- C 造影MRI 水平断, 3回目治療時
- D 造影MRI 水平断, 3回目治療後

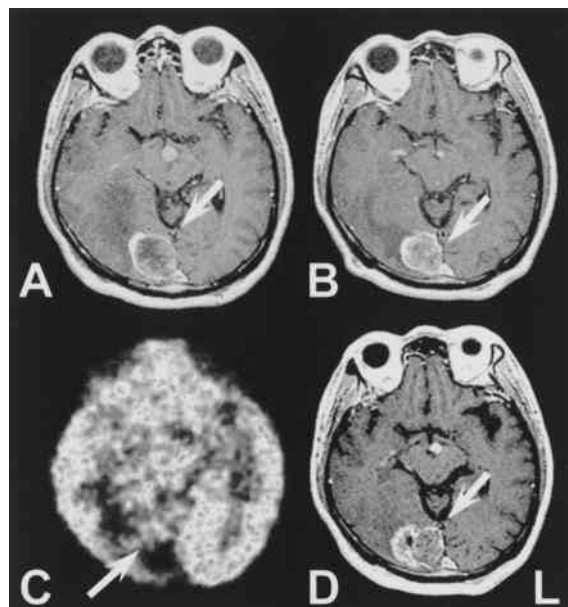


図6 造影MRIおよびFDG-PET (症例3)

- A 造影MRI 水平断, 1回目治療時
- B 造影MRI 水平断, 2回目治療時
- C FDG-PET, 3回目治療前
- D 造影MRI 水平断, 3回目治療時

切断術が行われ、引き続きシクロホスファミド（エンドキサン）、フルオロウラシル（5FU）の投与が行われた。2002年5月よりふらつきがあり頭部MRIで多発性脳腫瘍が認められ、6月4日に右小脳など10個の転移巣に対し辺縁線量12-15Gyでガンマナイフによる定位脳照射を施行（図7A）。その後全脳照射（3Gy×10）を行い、9月の頭部MRIで各腫瘍の制御はおおむね良好だが左被殻などに直径1cm以下の腫瘍再発あり、9月20日に5個の転移巣に対し辺縁線量14-20Gyで2回目のガンマナイフ治療を施行（図7B）。12月の頭部MRIで第1頸髄のレベルを含む腫瘍再発が認められ、12月27日に7個の転移巣に対し辺縁線量14Gyで3回目のガンマナイフ治療を施行（図7C）。2003年3月にふらつきや左口角の麻痺が出現し頭部MRIで左小脳や右前頭葉などに再発が見られ、4月2日に11個の転移巣に対し辺縁線量14Gyで4回目のガンマナイフ治療を施行（図7D）。初回のガンマナイフ治療より12か月間は生活動作が自立していたが、13か月目で左麻痺・歩行障害が出現し入院加療が必要となった。

V 考 察

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はすでに確立されていて、直径3cm以下の転移巣に対する治療として広く使われている^{1)~7)}。転移性脳腫瘍の治療方針については変遷があ

り、1個の転移性脳腫瘍については、①放射線治療単独（50%生存期間は15週）より手術的に摘出してから全脳照射を行った方が（50%生存期間は40週）予後がよい¹⁰⁾、②手術単独より手術的に摘出してから全脳照射を行った方が予後がよい¹¹⁾、③ガンマナイフ単独でも手術的に摘出してから全脳照射を行っても予後は変わらない²⁾、との報告があり、ガンマナイフ治療は局所的な腫瘍制御にすぐれていることを意味している。平井の報告¹⁾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か月（152例）、大腸癌6.5か月（42例）、乳癌8.6か月（36例）、腎細胞癌8.6か月（22例）であった。この中で5回のガンマナイフ治療を行って26か月腫瘍制御ができた乳癌による転移性脳腫瘍の症例を報告している。今回提示した症例1では、異なる場所にできた転移性脳腫瘍に対し4回のガンマナイフ治療を行い17.5か月腫瘍制御ができていたが、このように腫瘍体積が小さく離れた場所に再発した転移巣に対しては比較的安全に繰り返しガンマナイフ治療が行えると思われる。ただし、個々の事例において状況は異なるので、ガンマナイフ治療を繰り返し行うときには放射線障害が起こる可能性が高くなることを念頭において追加治療を行うことが肝要である。

転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ治療後に、経過観察中の頭部MRIで一度縮小した腫瘍が再増大しその周囲に脳浮腫を伴うことがしばしばある。その際、腫瘍再発か放射線壊死かの鑑別は重要であり、同一部位への再照射に関しては慎重を要する。Chinらの報告¹²⁾では、病巣および周囲の脳組織のうち10Gyの照射を受けた体積が、放射線壊死を起こした群では平均28.4ml、放射線壊死を起こさなかった群では平均7.8mlであり、10Gyの照射を受けた体積の大きさが放射線壊死の出現を予測する因子となりうると述べている。すでに述べたように、経過観察中の頭部MRIで腫瘍再発が疑われたときの同一部位への再照射に関して、我々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、辺縁線量12-16Gyなどの低線量で照射したときは同一部位の再照射を行った。これは、辺縁線量が低い場合に照射線量が不十分で活動性の腫瘍細胞が残存・再発する可能性を懸念しているためである。今回提示した症例2では、初回が中心線量40Gy 辺縁線量16Gy（10Gyの照射を受けた体積は23.4ml）、2回目に中心

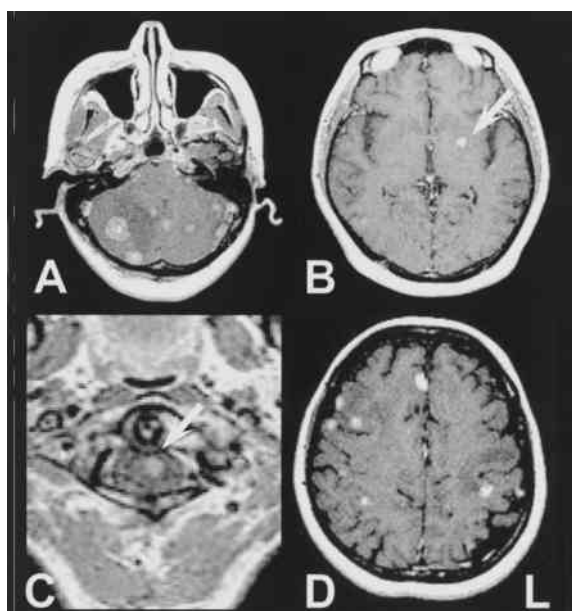


図7 造影MRI水平断（症例4）

A 1回目治療時 B 2回目治療時
C 3回目治療時 D 4回目治療時

線量42.5Gy 辺縁線量17Gy (10Gy の照射をうけた体積は16.2ml) とそう低くない線量で照射したにもかかわらず FDG-PET で活動性の病巣が認められ、3 回目のガンマナイフ治療で照射部位を造影所見の一部に限定して照射することにより良好な結果が得られた。FDG-PET の感度・特異度の問題があるため完全に信頼できるとはいえないものの¹³⁾⁻¹⁵⁾、我々は最近では FDG-PET を原発巣の評価に加えて、活動性の腫瘍細胞の有無および局在の評価のために積極的に利用している。

腫瘍の大きさと神経症状を起こさずに照射できる辺縁線量との関係については Kondziolka らの報告¹⁶⁾が有名であり、直径 3 cm では14Gy、直径 4 cm では11Gy が目安となる。転移性脳腫瘍は悪性であるためたとえ大きくても辺縁線量20Gy など高線量で照射するべきであるとの意見もあるが、特に小脳の大きな転移巣の場合ガンマナイフ後の脳浮腫が原因で重篤な合併症を引き起こす可能性があり注意を要する。すでに述べたように、我々は直径 3 cm 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辺縁線量 10-14Gy などの低線量で照射し、腫瘍が縮小してから数カ月後に同一部位の再照射を行うよう心がけた。今回提示した症例 3 では、腫瘍の直径は 3 cm 以上あったが、初回が中心線量46.7Gy 辺縁線量14Gy (10 Gy の照射をうけた体積は37.8ml)、2 回目に中心線量40Gy 辺縁線量14Gy (10Gy の照射をうけた体積は 38.3ml) と比較的低い辺縁線量で照射しておおむね腫瘍制御はできている。この症例では FDG-PET で活動性の腫瘍細胞はないものと判断して 3 回目の同一部位への照射は行っていない。この症例において 2 回目の同一部位への照射が必要であったとは言い切れないが臨床的な経過より有効な治療であったと考えている。表 3 に示すように、直径 3 から 4 cm の比較的大きな腫瘍に対しガンマナイフによる低線量複数回照射などにより、6 カ月間の腫瘍制御が不可能であったものは15.4%であった。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 6 カ月間の腫瘍制御が 84.6%で可能であることは意味のあることであると考えている。今後、初回のガンマナイフ治療でやや線量を高くしたり、同一部位の再照射において FDG-PET による評価を行うなどの工夫を加えながら症例を重ねて検討したい。

4 個以下の多発性転移性脳腫瘍については、① 全脳照射単独より全脳照射とガンマナイフを両方行った

ほうが予後がよい³⁾、② 4 個までの転移巣なら全脳照射を行わなくても複数回のガンマナイフのみでコントロールできる⁴⁾、という報告があり、欧米では 4 個より 1 個多い 5 個までをガンマナイフの適応と考える施設が多い (Karolinska ガンマナイフセンター、Bengt Karlsson より personal communication)。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ガンマナイフで治療する試みはいくつか見られ、Serizawa ら⁵⁾は肺癌245例 (10個以下の転移巣が225例、10個以上の転移巣が20例) を複数回のガンマナイフで治療し50%生存期間は9.1カ月であったと報告している。我々は 6 個以上の転移性脳腫瘍の場合にガンマナイフを行うかは社会的な状況も考慮して判断し、① 神経症状を改善させたり神経症状の出現を予防するために腫瘍の局所制御が重要視される、② すでに全脳照射を施行した、③ 70歳以上の高齢者などで脳萎縮があったり、すでに脳の機能障害を受けているため全脳照射後の痴呆が懸念される、④ 1泊2日の短期治療で済ませたい、などの理由があれば、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照射するようにしている。実際には10個以上の多発性転移性脳腫瘍を治療した症例は少なく、図 3 に示すように50%生存期間は6カ月であり有意な延長とはいえない。しかし、今回症例 4 に提示したように、初回のガンマナイフ治療時に10個以上の転移巣が発見されたにもかかわらずガンマナイフ治療と全脳照射を用いて自立した生活が1年以上送れた症例が3例あった。このように、我々は多発性転移性脳腫瘍に対して、経過観察中に全脳照射を併用し、神経症状をきたす病巣が出現するなどの必要性が生じるまで間隔をおいて追加のガンマナイフ治療を行い、できるだけ長く自立した生活を送れるよう配慮している。

今回の検討の対象として Karnofsky scale が低く状態の悪い症例や大きな転移巣の症例、および多発性脳転移が含まれていることもあり、結果的に生存期間は短く治療成績は良好とはいえない。また、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。図 2 に示すように非小細胞肺癌の50%生存期間については、転移巣が5から9個の場合7カ月、10個以上の場合8カ月と予想された結果とは逆転している。今回提示した諸データは、比較的状态の悪い症例において短期間の入院治療でガンマナイフによる低線量複数回照射などを行うことにより、急性期の放射

線障害を避け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ご理解いただければ幸いです。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) Chen JCT, Petrovich Z, Giannota SL, Yu C, Apuzzo MLJ: Radiosurgical salvage therapy for patients presenting with recurrence of metastatic disease to the brain. *Neurosurgery* 46: 860-867, 2000
- 8) 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
- 9) Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53: 457-481, 1958
- 10) Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, Markesbery WR, Macdonald JS, Young B: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322: 494-500, 1990
- 11) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Dempsey RJ, Mohiuddin M, Kryscio RJ, Markesbery WR, Foon KA: Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain. *JAMA* 280: 1485-1489, 1998
- 12) Chin LS, Ma L, DiBiase S: Radiation necrosis following gamma knife surgery: a case-controlled comparison of treatment parameters and long-term clinical follow up. *J Neurosurg* 94: 899-904, 2001
- 13) Belohlavek O, Simonova G, Kantorova I, Novotny J Jr, Liscak R: Brain metastases after stereotactic radiosurgery using the Leksell gamma knife: can FDG PET help to differentiate radionecrosis from tumor progression? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30: 96-100, 2003
- 14) Ross DA, Sandler HM, Balter JM, Hayman JA, Archer PG: Imaging changes after stereotactic radiosurgery of primary and secondary malignant brain tumors. *J Neurooncol* 56: 175-181, 2002
- 15) Chao ST, Suh JH, Raja S, Lee SY, Barnett G: The sensitivity and specificity of FDG PET in distinguishing recurrent brain tumor from radionecrosis in patients treated with stereotactic radiosurgery. *Int J Cancer* 96: 191-197, 2001
- 16) Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Flickinger JC: Stereotactic radiosurgery of meningiomas. *J Neurosurg* 74: 552-559, 1991

(H 15. 8. 14 受稿；H 15. 8. 29 受理)