

肺癌（腺癌）脳転移の放射線治療効果と CT 像に関する検討

平塚 純一, 坂口 俊也, 今城 吉成, 西下 創一, 矢木 晋*, 副島 林造*, 鈴木 康夫**, 石井 鏡二**

1981年から1987年までに, 23例の肺癌(腺癌)脳転移症例に対し放射線治療を施行し, その治療効果とCT所見について検討した. すべての症例に造影CTが施行され, それによる脳病巣の造影パターンと病巣周囲浮腫の検討も行った.

(1) 放射線治療による腫瘍縮小効果(奏効率)および神経症状改善効果は, それぞれ82%, 65%であった. また, 腫瘍縮小率と神経症状改善度との間には, 相関を認めた. しかしこれら良好な治療効果も予後に影響することはなかった. このことより, 肺癌(腺癌)脳転移症例に対する放射線治療は, 有効な対症療法であると思われた.

(2) 脳転移巣のCTでの造影パターンと腫瘍縮小効果および神経症状改善度との間には, 相関を認めなかった.

(3) 治療前後における脳転移巣周囲浮腫の改善度は, 腫瘍縮小効果および神経症状改善度に関係しなかった.

(4) 23症例の平均生存期間は, 4.1カ月であった. 原発巣の制御が困難な場合, 特に, 今回の肺癌のなかでも腺癌の場合, 脳転移への放射線治療は, 全身疾患に対する局所療法にすぎないことを理解すべきである. (昭和63年8月13日採用)

Evaluation of Radiotherapy for Brain Metastases of Lung Adenocarcinoma by Computed Tomography

Junichi Hiratsuka, Toshiya Sakaguchi, Yoshinari Imajo, Soichi Nishishita, Susumu Yagi*, Rinzo Soejima*, Yasuo Suzuki** and Ryoji Ishii**

Between 1981 and 1987, 23 patients with brain metastasis from lung cancer (adenocarcinoma) were treated by irradiation at Kawasaki Medical School Hospital. The results of treatment and the relation between CT images and the effectiveness of irradiation were analyzed. In all cases, analysis of the characteristics of the enhanced mass and the surrounding edema of the lesion on CT images was carried out.

(1) The tumor response (CR+PR) and significant neurological improvement were obtained in 82% and 65% respectively. The results of analysis suggested a correlation between the tumor regression and the improvement in neurological

川崎医科大学 放射線治療
〒701-01 倉敷市松島577

Department of Radiation Oncology, Kawasaki Medical
School: 577 Matsushima, Kurashiki, Okayama, 701-01
Japan

* 同 呼吸器内科
** 同 脳神経外科

Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine
Department of Neurosurgery

symptoms, but these good reactions did not affect the prognosis. It is suggested that radiotherapy is the most useful palliative therapy for brain metastasis from lung adenocarcinoma.

(2) The characteristics of the enhanced mass on the CT images before treatment showed no relation to the tumor regression and the improvement in neurological symptoms.

(3) Reduction of the surrounding edema after radiotherapy did not affect the tumor regression and the improvement in neurological symptoms.

(4) The median survival time from the beginning of radiotherapy was 4.1 months in all cases. Because of difficulties in control of primary lesions, especially in our series, it is important to understand that irradiation for brain metastases is merely local therapy. (Accepted on August 13, 1988) *Kawasaki Igakkaishi* 14(4): 579-585, 1988

Key Words ① Radiotherapy ② Brain metastases ③ Lung adenocarcinoma
④ Computed tomography

I. はじめに

転移性脳腫瘍に対する放射線治療成績については、Chaoら¹⁾の報告以来多くの検討がなされ、神経症状改善という対症療法としての意義は認められるようになってきた。^{2)~10)}一方、computed tomography (CT) の出現で、放射線治療による抗腫瘍効果の判定が可能となり、CT 所見と治療効果についての報告^{11)~14)}も散見されるようになってきた。今回、我々は、肺癌のうち特に高頻度に脳転移をきたす腺癌に限定して放射線治療成績を調べ、特に CT 像と治療効果との関係について分析したので報告する。

II. 対象症例と研究方法

A) 対象

1981年1月から1988年1月までの間に、川崎医科大学附属病院放射線治療部において、放射線治療を施行した原発性肺癌脳転移症例で以下の条件を満たす23症例を今回の対象とした。条件は①原発巣が病理的に腺癌と診断されている、②放射線治療に先立って外科療法はなされていない、③脳転移巣に30 Gy以上照射されている、④治療前後でCTが施行されている、そして⑤生死が確認できた症例である。

対象23症例の性別、平均年齢、脳転移病巣数および他臓器転移の有無等の患者背景を **Table 1** に示す。性別では男性が74%と多く、脳転移病巣は、単発性と多発性とがほぼ同数であった。contrast enhanced CT (CE-CT) での enhanced mass の性状は、均一性のものが約半分を占めていた。

転移性脳腫瘍は、悪性腫瘍の一つの終末像と考えられ、脳転移病巣のみならず、原発巣の制

Table 1. Characteristics of 23 patients

Sex	
Male	17 (74%)
Female	6 (26%)
Age	mean: 59.3 (35-78)
Brain meta	
Solitary	11 (47.8%)
Multiple	12 (52.2%)
Characters of enhanced mass	
Ring like	8 (34.8%)
Homogenous	11 (47.8%)
Heterogenous	4 (17.4%)
Other meta	
(+)	15 (65.2%)
(-)	8 (34.8%)
Mean survival	4.1 M.

御ができない場合や脳以外への転移のある場合が多く、今回のシリーズにおいても脳以外の他臓器へ転移を認める割合は、65%と高値を示していた。

B) 治療方法

放射線治療は 6 MV linac X-ray を使用し、全脳に左右対向二門照射を施行し 40~50 Gy の時点で反応により局所に 10~20 Gy 追加する方法をとった。1 回線量 2.0 Gy 週 5 回を原則としたが一部漸増法を行った症例もある。

なお、化学療法は放射線治療開始前 1 カ月以内に 12 例施行されているが、同時併用はなかった。使用した薬剤は、CDDP を中心とした多剤併用療法である。

C) 検討因子

(I) CT による腫瘍縮小効果

contrast enhanced CT (CE-CT) より固形がん化学療法効果判定基準に準じて判定した。すなわち、完全消失を CR, 80%以上の縮小を PRa, 50%以上 80%未満の縮小を PRb, 50%未満のものを NR とした。なお、多発性脳転移巣については、最大径の病巣につき評価した。

(II) 症状寛解効果

治療前にみられた脳神経症状が全く消失したものを完全寛解 (CR), 一部軽減したものを部分寛解 (PR), 変化のないものを無寛解 (NR) と 3 段階に分けた。効果は、放射線治療終了時点で評価した。

(III) enhanced mass の性状

造影パターンがリング状のもの、均一なもの、不均一なもの三つに分類した。

(IV) 随伴浮腫の改善効果

転移病巣に随伴する浮腫の範囲(幅)が治療により 50%以上縮小したものを PR, 50%以下のものを MR, および変化のないものを NC に分類した。

(V) 生存期間

脳転移に対する放射線治療開始の期

日を原点として算定した。

(VI) 脳転移の病恸期間

脳神経症状出現時期より、脳転移病巣に対する放射線治療開始日までの期間とした。

III. 結 果

(1) 腫瘍縮小効果と症状寛解 (Table 2)

今回のシリーズでの腫瘍縮小効果の奏効率 (PR+CR) は 82%で、症状寛解率 (PR+CR) は 65%であった。そのなかで著効例 (CR) は、それぞれ 26%と 43%であった。また、CT での腫瘍縮小効果と症状寛解の間に相関が認められた。

(2) CT 像および治療による CT 像の変化と治療効果 (Tables 3~5)

治療前の enhanced mass の性状により腫瘍縮小効果に差があるかどうかを検討した (Table 3)。均一なものに腫瘍縮小効果が高い傾向を示したがリング状、均一なもの、そして不均一なもの間に明確な差は見出せなかった。

次に病巣の随伴浮腫の改善度と治療効果について検討した (Tables 4, 5)。浮腫の改善程度

Table 2. Correlation between tumor response and neurological improvement (n=23)

Neuro. improvement \ Tumor response	Tumor response				
	PD	NR	PRb	PRa	CR
NR		●●●●● ●	●●●●●	●	
PR			●●	●	●●
CR			●●●●● ●	●●	●●●●● ●

Table 3. Correlation between tumor response and character of enhanced mass (n=23)

	Character of enhanced mass				
	PD	NR	PRb	PRa	CR
Ring like		●●	●●●●●	●●	●
Homogenous			●●●●● ●	●●	●●●●● ●●
Heterogenous		●●	●●		

と腫瘍縮小効果および症状寛解の間に相関を認めることはできなかった。また、生存期間についても同様であった。

(3) 脳転移の病悩期間と症状寛解 (Table 6)

早期の治療開始が症状寛解の程度に関与するだろうと期待されたがとくに相関関係を認めなかった。また、生存期間の延長とも関係しなかった。

Table 4. Correlation between surrounding edema and tumor response (n=23)

Surrounding edema after radiotherapy	Tumor response				Mean survival (M)
	NR	PRb	PRa	CR	
(-)* (n=2)	●			●	7.5
NC (n=8)	●●●●	●●	●	●●	4.5
MR (n=12)		●●●●	●●●●	●●●●	3.3
PR (n=1)		●			4.0

*The initial CT scans demonstrated a metastasis without surrounding edema

Table 5. Correlation between surrounding edema and neurological improvement (n=23)

Surrounding edema after radiotherapy	Neurological improvement			Mean survival (M)
	NR	PR	CR	
(-)* (n=2)	●		●	7.5
NC (n=8)	●●	●	●●●●	4.5
MR (n=12)	●●●●	●●●●	●●●●	3.3
PR (n=1)			●	4.0

*The initial CT scans demonstrated a metastasis without surrounding edema

(4) 照射線量と治療効果 (Table 7)

今回の23例のうち50 Gy以上照射し、30~40 Gyの時点でCE-CTを施行している16症例について、放射線治療後半での腫瘍縮小効果を検討した。Table 7に示すように、16例中10例(63%)が30~40 Gy以後にも縮小効果を

Table 6. Neurological improvement according to the interval between onset of CNS symptoms and radiotherapy (n=23)

Interval between onset of CNS symptoms and radiotherapy (days)	Neurological improvement			Mean survival (M)
	NR	PR	CR	
0~10 (n=8)	●●●	●●	●●●	3.9
11~20 (n=4)	●●	●	●●	3.5
21~30 (n=7)	●●	●	●●●●	4.7
31~ (n=4)	●●	●	●	4.3

Table 7. Effects of radiotherapy (n=16)

	NR	PRb	PRa	CR	Neuro. improvement	Survival (M)
1	○	●			CR	4 (+)
2		○	●		CR	4 (+)
3	○	●			CR	3 (+)
4				○	PR	6 (+)
5	○			●	CR	3 (+)
6	○			●	PR	5 (+)
7		○	●		PR	1 (+)
8	○				NR	11 (+)
9	○	●			PR	4 (+)
10		○		●	CR	8 (+)
11		○	●		NR	7 (+)
12	○				NR	2 (+)
13	○			●	CR	2 (+)
14		○			CR	3 (+)
15		○			NR	7 (+)
16	○				NR	2 (+)

○.....30~40Gy
●.....50~60Gy

を示している。また、3例（約20%）では30～40 Gy まで NR であったものが50～60 Gy 照射終了時には PRa～CR となった。

IV. 考 察

転移性脳腫瘍は、悪性腫瘍の約10%に認められ、その中でも肺癌の脳転移が最も多く30～50%を占めている。^{15), 16)} 肺癌の中で、脳転移をきたしやすい組織型は、腺癌で30～50%^{5), 10), 14)} とする報告が多い。過去7年間に当院放射線治療部で放射線治療を施行した転移性脳腫瘍患者は71人で肺癌の患者は39人（55%）、その中で腺癌は31人（79%）と大部分を占めていた。今回、肺癌（腺癌）脳転移のみを対象とした検討で、腫瘍縮小効果率82%、また症状寛解率は65%であった。これまでに発表された報告でも症状の改善率は50～80%とされており^{3), 5), 8), 12), 13)} これらの報告と等しい治療成績であった。またCTでの腫瘍縮小効果と症状寛解の間に相関が認められたものの、予後との相関はみられなかった。

肺の腺癌のみを対象としたものではないが症状寛解と予後の間に相関を認めるとする報告もある。^{5), 8)} しかし、原発病巣制御の有無についての記載がないのではっきりしないが、原発巣の比較的良く制御されていた症例が多く含まれていたと想像される。つまり、脳転移病巣に対する放射線治療効果が予後に反映されるためには、原発病巣を含めた全身疾患としての悪性腫瘍の制御が不可欠と思われる。その意味で、今回の結果は、比較的制御困難な肺の腺癌について検討したことによると考えられる。

CT像で、enhanced massの性状および随伴浮腫の治療による変化と治療効果について調べた。これは、リング状を呈するものは腫瘍中央部の壊死のため放射線治療に対する反応は悪くなるだろうという予想、また、随伴浮腫の改善が症状改善と関係があるだろうと予想されたのであるが、実際には、これらの間に相関は認められなかった。

CT像と治療効果について述べた報告は、少ないが、小幡ら⁵⁾ は、転移性脳腫瘍全般につい

て検討し、その性状により症状寛解の程度や予後に差を生じることにはなかったと述べている。

今回の肺の腺癌を対象にした検討でも同様の結果が得られた。今回、随伴浮腫の改善度と腫瘍縮小効果および症状寛解効果との間に関連性は認めなかった。一方、原発性脳腫瘍を対象とした検討ではあるが、腫瘍縮小効果の反映として随伴浮腫の改善を評価する報告^{17), 18)} が多い。これは原発性と転移性での細胞レベル、組織レベル、あるいは、病巣と周辺正常組織との関係も含めた病理学的相異によるものなのかこれからの検討がまたれるところである。

Brown ら⁷⁾ は転移性脳腫瘍20症例に対する放射線治療によるCT変化を検討した報告の中で副腎皮質ホルモン剤の使用が、浮腫や腫瘍の造影効果を減少させ、その結果治療による効果を過大評価してしまう可能性について述べている。今回の23症例は、ほとんどに副腎皮質ホルモン剤を併用しており、彼らの指摘した腫瘍縮小効果判定や随伴浮腫の改善効果判定時の過大評価の危険性は否定できない。

放射線治療中のCT変化をみると、30～40 Gy 照射以降に腫瘍縮小を認めた症例は、63%（10/16）であった。鈴木ら¹⁴⁾によれば、治療終了後も65.7%の症例に腫瘍の縮小を認め、およそ3カ月までは続くと述べている。今回のシリーズでは、長期観察のできた症例が少ないので、明らかではないが、放射線治療後の腫瘍縮小は他部位の腫瘍でもよくみられることより、十分期待できると思われる。一方、6症例（37%）に30～40 Gy 以降での腫瘍縮小が認められなかった。しかも、その中の4症例は、症状寛解がNRである。このような4症例とCT像とに関連があるか検討したが、enhanced massの性状や随伴浮腫の改善程度との間に他症例と差を認めることはできなかった。脳転移が存在すれば、肺癌は既にstage IVである。脳転移巣の治療により、腫瘍縮小効果が得られても、神経症状が一時的に改善しても、全身病としての進行癌が治癒したとはいえず結局は、数カ月後に死亡するという症例が少なくない。今回のシリーズでも平均生存期間は4.1カ月で

あった。ここに、局所療法である放射線治療の限界があるように思われる。その意味からも、全身の疾患としての治療と脳局所に対する治療とを組み合わせた治療計画が必要となろう。

なお、今回は、脳転移巣の数および原発巣の制御の有無について検討項目に入れていない。単発性であるか多発性であるかという点は、手術を行う場合には、大きな問題であるが、転移性脳腫瘍は潜在的に多発性と考えられることよりこれらを区別することは意味がないと思われた。また原発巣の制御の有無に関しては、対象が肺の腺癌であり原発巣と転移巣がほぼ同時に診断される症例も多く、その natural history よりみて、制御の有無を判定することが困難であること、そして65%に他臓器転移が認められたことより検討項目に入れなかった。

V. 結 語

肺癌（腺癌）脳転移23症例につき、放射線治療によるCT変化と治療効果の関連につき検討した。

① CT像での腫瘍縮小効果と症状寛解の程度の間には相関が認められた。

② enhanced massの性状と、腫瘍縮小効果、および症状寛解率との間に相関は認められなかった。

③ 腫瘍随伴浮腫の改善度と症状寛解の程度の間には相関は認められなかった。

④ 肺癌（腺癌）の脳転移でも、放射線治療に対する反応は一定でなく、治療前のCT像および治療中のCT変化から治療効果を予測することは困難であった。

文 献

- 1) Chao, J., Phillips, R. and Nickson, J. J.: Roentgen-ray therapy of cerebral metastasis. *Cancer* 7: 682—689, 1954
- 2) 中村 敏, 北川俊夫, 砂倉瑞良, 長与健夫: 脳転移の放射線治療に関する検討. *癌の臨* 19: 1089—1095, 1973
- 3) 茶谷正史, 池田 恢, 宮田倣明, 真崎規江, 重松 康: 転移性脳腫瘍に対する放射線治療. *癌の臨* 25: 1373—1377, 1979
- 4) West, J. and Maor, M.: Intracranial metastasis: Behavioral patterns related to primary site and results of treatment by whole brain irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 6: 11—15, 1980
- 5) 小幡康範, 森田皓三, 渡辺道子, 丹羽幸吉: 転移性脳腫瘍の放射線治療. *日医放線会誌* 42: 648—658, 1982
- 6) Gelber, R., Larson, M., Borgelt, B. B. and Kramer, S.: Equivalence of radiation schedules for the palliative treatment of brain metastases in patients with favorable prognosis. *Cancer* 48: 1749—1753, 1981
- 7) Brown, S. B., Brant-Zawadzki, M., Eifel, P., Coleman, C. N. and Enzmann, D. R.: CT of irradiated solid tumor metastases to the brain. *Neuroradiology* 23: 127—131, 1982
- 8) 寺島廣美, 高山一雄, 和田 進, 松井正典, 大田光夫, 広田暢雄, 安元公正: 肺癌脳転移に対する放射線治療. *日医放線会誌* 42: 659—664, 1982
- 9) 山下純宏, 大塚信一, 山崎俊樹, 魏 秀復, 河 栄秀, 半田 肇, 阿部光幸, 伊藤元彦: 肺癌脳転移116例の臨床的検討—手術および放射線治療の相対的役割—. *日癌治療会誌* 18: 1124—1134, 1983
- 10) 笹井啓資, 小野公二, 平岡真寛, 筒井一成, 高橋正治, 阿部光幸, 浜川純一, 灘井智代子: 肺癌脳転移の放射線治療. *日医放線会誌* 48: 602—607, 1988
- 11) Cairncross, J. G., Kim, J. H. and Posner, J. B.: Radiation therapy for brain metastases. *Ann. Neurol.* 7: 529—541, 1980
- 12) 児玉安紀, 横山 登, 藤岡敬己, 向田一敏, 野崎公敏, 楠本五郎, 羽田良洋, 佐々木英夫, 桐本孝次: 転移性脳腫瘍の放射線治療経験. *癌の臨* 27: 1701—1707, 1981

- 13) 松谷雅生, 河野 武, 長島 正, 永山一郎, 星野孝夫, 池田高明, 酒井忠昭, 松田忠義, 高倉公明: 肺癌脳転移の手術・放射線治療. 日癌治療会誌 18: 1979—1986, 1983
- 14) 鈴木康夫, 田中隆一, 宮川照夫, 武田憲夫: 転移性脳腫瘍に対する放射線治療の評価—CT による効果判定—. Neurol. Med. Chir. (Tokyo) 25: 837—843, 1985
- 15) Takakura, K., Sano, K., Hojo, S. and Hirano, A.: Metastatic tumors of the central nervous system. Tokyo, Igakushoin. 1982, pp. 196—213
- 16) 脳腫瘍全国統計委員会編: 脳腫瘍全国集計調査報告. Vol. 4, 1982
- 17) Norman, D., Enzmann, D. R., Levin, V. A., Wilson, C. B. and Newton, T. H.: Computed tomography in the evaluation of malignant glioma before and after therapy. Radiology 121: 85—88, 1976
- 18) Marks, J. E. and Gado, M.: Serial computed tomography of primary brain tumors following surgery, irradiation and chemotherapy. Radiology 125: 119—125, 1977