

特集・がん再発治療の現況 (1)

がん脳転移の治療

Treatment of Metastatic Brain Tumors

吉 田 誠 一

Seiichi YOSHIDA

要 旨

がんの脳転移は病期としてはステージ4の進行がんであり、確立された治療方針はなく、個々の患者の症状や訴えに基づいて、手術、放射線治療、化学療法などが組み合わせて考慮される。手術適応としては単発性で他臓器転移がなく、原発巣が治療されていることが望ましいが、我々は、脳外科的積極的治療の目標は1年以上の生存、脳転移による死亡の回避と考えており、手術を含めた積極的治療を行い得た症例群でのみ生存期間の延長が得られ、手術例の死亡原因の多くが他臓器病巣の悪化であった。更に、手術単独群に比べ、放射線治療併用群での生存期間の延長も確認され、病巣辺縁からの再発防止などの点からも、全脳照射は有意義な治療と考えられるが、精度の高い局所照射である定位放射線治療の出現もあり、従来の放射線治療の評価に関しては再検討を要すると考えられる。

1. はじめに

がんの発見率向上と治療の進歩などにより、転移性脳腫瘍の発生頻度も増加しつつある。1981～1993年に登録されたがん脳転移症例は原発性脳腫瘍症例の約1/6であるが(全国集計)、多くは脳神経外科の治療対象外として登録されず、がん患者における脳転移の頻度に関する正確な統計は少ない^{1), 2), 3)}。剖検記録では、肺がんの41%、乳がんの51%に脳転移が確認されており、脳神経外科的治療対象症例はこれらの一部であり、治療可能症例も多いと考えられる⁴⁾。

一般に、転移性脳腫瘍は体に転移する全てのがんの1/4に起こるとされており、人口10万人に4人の頻度となる。原発巣としては、肺がんが最も多く、次いで、乳がん、消化器がん、などの順とされている⁵⁾。当院脳神経外科で扱った症例の詳細を表1に示したが、同様の傾向であった⁴⁾。組織学的には腺がんが最も多く、血行性に転移し、80%以上は大脳半球、特に、中大脳動脈灌流領域の皮髄境界部に認められ、硬膜、下垂体、松果体、脈絡叢などにもまれに認められる。

2. 診 断

ある程度のサイズに達すると、頭蓋内圧亢進症状と転移巣の存在する部位の局所症状が出現するが、

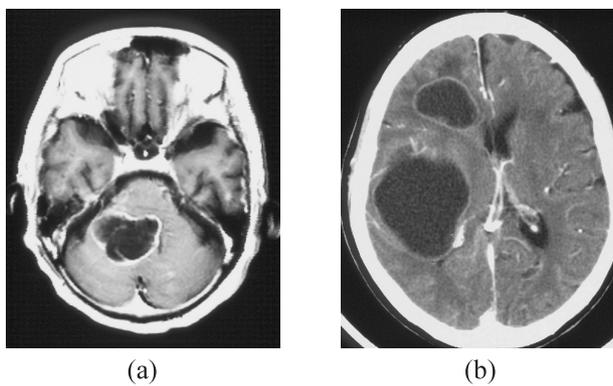
症状のみでの早期発見は困難である。特徴的なことに、20-30%で精神症状の出現を認め、多発性転移の場合には複雑な神経症状を呈することから、がんの既往歴があり、精神症状などが進行する症例には、CT、MRIなどの画像診断が必要である。最近では肺がん症例全例にスクリーニング検査として脳CTスキャンを実施することが多くなり、無症状の脳転移例も増加している。原発巣治療から脳転移診断までの平均時間は肺がんでは7カ月、乳がんでは40から60カ月と報告されている。CT、MRI 画像ともに転移性脳腫瘍は周囲に強い脳浮腫を伴う限局性腫瘤として認められ、大きい場合は中心部の壊死やのう胞化を伴う⁷⁾。

3. 治療方法

がんの脳転移は病期としてはステージ4の進行がんであり、確立された治療方針はなく、個々の患者の症状や訴えに基づいて、手術、放射線治療、化学療法などが組み合わせて考慮される。

a) 手術治療

理想的な手術適応としては単発性で他臓器転移がなく、原発巣が治療されていることであるが、実際には、全身状態や他の転移巣の状況なども加わり、その判断は容易ではない。我々の考えている標準的な手術適応を表2に示したが、脳幹部への圧迫や水頭症などにより生命の危険が切迫する場合などに



(a) 肺癌の小脳転移で脳幹部が強く圧迫されている。
 (b) 甲状腺癌の右大脳転移で進行性の意識障害を呈す。

図 1 救命的意義で手術を行った症例

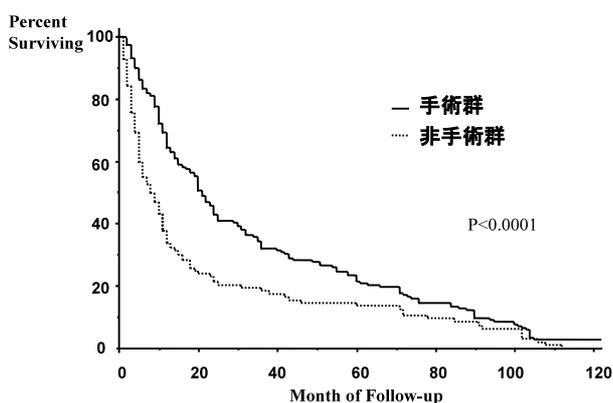


図 2 治療群別に見た転移性脳腫瘍患者の生存曲線

は、救命目的の手術も考慮される (図 1)。手術を行うからには全摘出を目指し、必要に応じて、放射線治療なども加えて、再発防止に努めるべきである。最近のコンピュータ技術を用いたより侵襲の低い手術手技の開発などにより、治療成績も向上しており、50%以上の1年生存が得られるとする報告も少なくなく、手術可能症例では、積極的に全摘出を目指すべきであろう。当院のこれまでの成績でも、このような積極的治療を行い得た症例群でのみ生存期間の延長が得られ (図 2)、手術例の死亡原因の多くが他臓器病巣の悪化であり (表 3)、脳病巣の悪化では無かったことは注目すべき結果である^{6), 8)}。

b) 放射線照射 (conventional radiation:cRx)

これまで、多発性の脳転移巣には全脳照射が標準的治療として行われてきており、比較的小さな病巣に対しては有効で欠かせない治療手段である。手術単独群に比べ、cRx併用群での生存期間の延長が多く報告されており、微少病変に対する予防照射と病巣辺縁からの再発防止などの観点からも、有意義な治療と考えられる。しかし、全脳照射のみでは80%以上の症例に脳内再発が生じ、多くの症例の直接死因は転移性脳腫瘍の進行であるとも報告されている⁷⁾。現在、30Gy/10~12回の全脳照射が標準的治療

表 1 治療群別に見た転移性脳腫瘍の年齢、性、原発巣などの性状

性 状	手術群 (n=340)	非手術群 (n=306)
平均年齢 (年)	59 (9.85)	68 (9.65)
性 (男/女)	183/157	172/134
原 発 部 位		
肺	142	148
消 化 器	68	78
乳 房	62	20
そ の 他	68	60
平均術前評価#	80	60
脳転移までの平均期間 (月)	16.2	12.4

平均術前評価# :カルノフスキースコア

表 2 転移性脳腫瘍に対する手術適応

1. 単発性 (直径 3 cm 以上) で全身状態が良く、摘出可能部位にある。
2. 原発巣がコントロールされているか未症状である。
3. 他の治療が明らかに無効と考えられるもの (出血を伴う、のう胞性、放射線感受性が乏しい、など)。
4. 組織診断が是非必要と考えられる場合。
5. 脳室拡大などで脳圧のコントロールに苦慮する場合。

法として広く施行されているが、局所照射と全脳照射との間で新たな脳転移巣の出現に差がなく、局所照射のほうが局所再発、生存期間に関して有効であったとする報告もある⁹⁾。特に、高齢者ではびまん性白質脳症などの合併症の頻度も高く¹⁰⁾、精度の高い局所照射である定位放射線治療の普及してきた昨今では、従来の放射線治療の評価に関しては再検討を要すると思われる。

c) 定位放射線治療 (Stereotactic radiosurgery:STR)

定位放射線治療は現在の脳外科分野では必要不可欠な治療法の一つであり、脳腫瘍のほか、脳動静脈奇形、三叉神経痛などの機能的疾患等にも広く応用されている。定位放射線治療の定義は、narrow beamから一定の線量を集中的に照射させる技術のうち、1. 患者に連結された座標軸において照射中心を固定精度内におさめたシステムであること、2. 定位型手術枠または固定器具を用いた方法であること、3. 照射中心精度が1mm以内であること、4. 治療中を通じて上記固定精度を保つこと、といった条件を満たす放射線治療とされている^{11), 12)}。更に、この定位放射線治療は一回で照射する定位手術的照射と、分割照射の定位放射線治療に区別され、前者

表3 治療群別に見た転移性脳腫瘍患者の死亡原因

死 因	手術群 (n=310)	非手術群 (n=276)	^a P値
神 経 死	41 (13.2%)	91 (33.0%)	0.27
が ん 死	173 (55.8%)	84 (30.4%)	0.38
混 合 型	56 (18.1%)	66 (23.9%)	0.57
不 明	40 (12.9%)	35 (12.7%)	1.00

^aFisher, s exact test

の代表的なものがガンマナイフであり、201個のコバルト線源から出たガンマ線がヘルメットの中央部に0.1mm以内の誤差で集中するように設計されたSTR専用装置である。日本でも2004年4月現在、44施設に設置されており、直径25mm以内の転移性脳腫瘍に対しては、80~90%の制御が可能であるとされている¹²⁾。その他には、特殊なLINAC装置を使用してSTRを行うXナイフや患者の動きをコンピューター制御で把握しながら治療を行うサイバーナイフなどがあげられる。特に、サイバーナイフは1992年から開発が進められ、フレームを中心としたハードウェアに依存しないためImage based stereoaxis と呼ばれ、小型リニアックからの高エネルギーX線をコンピューター制御で集光照射する装置であり、日本でも1997年より臨床応用されている。このようなImage based stereoaxisにおいては、患者の画像データが治療装置に送られ、治療台上の頭部をX線透視装置でとらえた場合に想定されるVirtual imageであるDigitally reconstructed radiography (DRR)を作成することにより、病巣の位置を検出し、CT座標系と患者座標系の差分を瞬時に算出し、ロボットが補正しながら照準と照射を繰り返していく方法である。現在使用されている位置検出方法は、非侵襲のskull DRR trackingであるが、金属マーカーを体内に留置して行うFiducial tracking法で行えば、全身どこでも定位可能となり、頭部以外の疾患にも応用され得る。更に、この方法では侵襲性のフレームを装着していないので、分割照射も可能となり、複雑な形で、ガンマナイフには大きすぎる病巣（3cm以上）や、重要構造物に近接したり、その中に浸潤している病巣にも有効と考えられ、高齢者や小児などへのリスク負担も軽減すると考えられる。現在、更に的確に、任意の不整形標的などにも正確な均一照射が可能な定位放射線治療装置も開発されている。

4. 内科的治療

がんの転移を予防するための有効な内科的治療はなく、既に転移したがんに対し、増殖の抑制など原発巣と同様の治療が行なわれているのが現状である。血管新生抑制作用と抗TNF- α 作用を持つサリ

ドマイドが一部の脳転移に有効とする報告もあるが、一般には血液脳関門の問題から、薬剤の全身投与は無効と考えられ、脳浮腫に対する副腎皮質ホルモンなどの補助療法が中心となる。しかし、臓器がんの中では唯一、脳腫瘍だけは他臓器への転移がみられないことより、我々は、適応例には、脳腫瘍摘出腔内にもうけたオンマイヤー貯留槽よりニトロスウレア系抗癌剤なども直接投与し、局所制御に努めている。特に、癌性髄膜炎患者に対するメソトレキセートを中心とした抗癌剤の髄腔内投与では有効例も確認している¹³⁾。

5. おわりに

早期発見と治療の進歩などにより、局所制御が可能な転移性脳腫瘍例も増えていると考えられる。我々は、積極的治療適応例の治療の目標は1年以上の生存、脳転移による死亡の回避と考えている。それ以外の症例でも、個人個人の病態をよく見極めながら適切な治療計画を立てることにより、質の高い寛解期を維持できるよう努力していきたいと考えている。

6. 文 献

- 1) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of brain tumor registry of japan (1969-1993), 10th Edition. Neurol Med Chir 40 (suppl) :1-106, 1993.
- 2) Johnson JD and Young B: Demographics of brain metastasis. Neurosurg Clin N Am 7: 337-344, 1996.
- 3) 松谷雅生, 中村治: 肺癌脳転移に対する治療. 癌の臨床41: 1504-1510, 1995.
- 4) Takakura K, Sano K, Hojo S: Metastatic tumors of the central nervous system. Igaku-shoin, Tokyo, 1982.
- 5) 太田富雄: 脳神経外科学, p671-680, 金芳堂, 京都, 1997.
- 6) Yoshida S: The Role of Surgery in the Treatment of Brain Metastasis Acta Neurochir (Wien). Jul;146 (8) :767-70 2004.
- 7) Kuhn MJ, Hammer GM, Swenson LC, et al: MRI evaluation of solitary brain metastasis with triple-dose gadoteridol; comparison with contrast-enhanced CT and conventional-dose gadopentetate dimeglumine MRI studies in the same patients. Comput Med Imaging Graph 18:391-399, 1994.
- 8) 吉田誠一: 脳外科領域における minimally invasive brain surgery がん新病38 (1) : 8-9, 1999.

- 9) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al: Postoperative radiotherapy in the treatment of single brain metastases to the brain: a randomized trial. JAMA 280;1485-1489, 1998.
- 10) Ueki K, Matsutani M, Nakamura O, et al: Comparison of whole brain radiation therapy and locally limited radiation therapy in the treatment of solitaru brain metastasis from non-small cell lung cancer. Neurol Med Chir (Tokyo) 36; 364-369, 1996.
- 11) 国枝悦夫, 大平貴之; 定位照射の技術と臨床. 医療科学社, 東京, 2000.
- 12) Davey P, O'Brien PF, Schwartz ML, et al: A phase I/II study of salvage radiosurgery in the treatment of recurrent brain metastases. Br J Neurosurg 8;717-723, 1994.
- 13) Yoshida S: Intrathecal chemotherapy for the patients with meningeal carcinomatosis. Surgical Neurology in press.