

原 著

転移性脳腫瘍手術のパラダイムシフト —この10年間の変遷—

Paradigm Shift of Metastatic Brain Tumor Surgery for These 10 Years

高橋 英明 宇塚 岳夫 吉田 誠一
Hideaki TAKAHASHI, Takeo UZUKA and Seiichi YOSHIDA

要 旨

転移性脳腫瘍の治療は定位放射線治療の開発, 分子標的薬の進歩により原病の治療が飛躍的に進歩した事からそのパラダイムシフトの時を迎えている。当科における2001年から2010年までの10年間に入院となった転移性脳腫瘍の患者から特に外科治療となった症例についてその年次変化を検討した。2001年当初は50人程であった転移性脳腫瘍患者は2010年には120人にまで増加している一方で, 外科治療の対象となった症例は30例から12例にまで減少した。ノバリスによる定位放射線治療がガンマーナイフでは適応できなかった外科治療群にまで応用しうようになった事が考えられた。しかし定位放射線治療後の放射線壊死の摘出や静脈関与の浮腫の強い腫瘍の摘出術が増え, さらに嚢包性腫瘍の大きさを縮小させてから定位放射線をかけるためのオンマイヤーリザーバー設置手術など新しい転移性脳腫瘍の外科治療が登場してきている。転移性脳腫瘍手術にも新しい時代が訪れてきている。

はじめに

転移性脳腫瘍は癌の合併症の一つであり, その治療目的は神経症状の改善, 日常生活動作の向上にある¹⁾。近年の癌治療の進歩は目覚ましく, 特に分子標的薬の創薬, 新規定位放射線治療装置の開発により原発巣の制御や全身コントロールは良好になりつつある。その事は転移性脳腫瘍の手術適応にも大きな変化をもたらせる事となり, 我々脳神経外科医の

脳転移に対する役割も変わりつつある²⁾。癌治療のパラダイムシフトを迎えた今日の転移性脳腫瘍治療のあり方を検討するため, この10年の当院の転移性脳腫瘍手術を中心とした変遷を振り返る。

I 方法ならびに対象

2001年から2010年までに新潟県立がんセンター新潟病院脳神経外科の入院患者は表1に示すとおりである。2001年当初は脳神経外科医が一人体制で, 年

表1 年次別手術件数と手術内容

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
全手術数	66	77	83	46	75	61	45	35	32	30
転移性脳腫瘍摘出術	26	30	41	25	28	20	17	18	20	12
神経膠腫摘出術	2	2	3	1	3	4	3	1	5	1
頭蓋骨腫瘍摘出術	4	3	3	0	3	4	1	2	1	3
髄膜種摘出術	2	1	2	0	1	4	3	1	0	2
慢性硬膜下血腫	9	6	10	14	12	7	2	5	3	2
オンマイヤー設置術	9	13	7	1	14	14	9	5	1	7
その他	14	22	17	5	14	8	10	3	2	2

間100例程の入院患者があり、その内の50例程が転移性脳腫瘍患者であった。2007年からは脳神経外科医が2人体制となると、入院患者は年間200例程となり、転移性脳腫瘍患者は100例以上となっている。今回の検討では、この10年間における転移性脳腫瘍患者のうちの手術適応となった症例を対象とした。図1は2001年から2010年までの全入院患者数と転移性脳腫瘍患者数の推移を示す。2001年では106人の入院患者があり、その内53人が転移性脳腫瘍患者であった。2008年では207人の入院患者のうち、124人が転移性脳腫瘍であった。2001年当初は入院患者の50%を占めていた転移性脳腫瘍であるが、2007年では55%となり、2010年では187人の入院患者に対して転移性脳腫瘍症例は121人で、65%を占めるにまでなっている。

転移性脳腫瘍の外科治療の原則は、腫瘍径が3cm以上の弧発性腫瘍で、原発巣が充分コントロールされ、3ヶ月以上の余命がある事とされている。また、嚢包性腫瘍に対しては、嚢包による圧迫をとり、神経症状を改善させ、ADLを向上させるためにオンマイヤーリザーバーを設置する事もある。

転移性脳腫瘍の放射線治療は、全脳照射とガンマーナイフによる定位放射線手術が行われていたが、2005年からはノバリスによる定位放射線治療装置が当院に導入された。

ノバリス導入後の治療方針は、転移性脳腫瘍の個数で弧発性か、寡数個か、多数個かで分け、弧発例では、手術の絶対適応は6cm以上のもの（ただし小脳では4cm）となり、6-2cmの腫瘍は手術かもしくはノバリスで治療可能、2cm以下のものは正常脳にかかる放射線量が多くなるのをさけるためにガン

マーナイフが望ましいとした¹⁾。寡数個のものは4個までならノバリスは可能であるが、10個程度のものではガンマーナイフで治療可能となる。多数個症例では、癌性髄膜炎の合併があるかないかで全脳照射か髄注+全脳照射を分けている¹⁾。ただし、これはあくまでも原則で、乳癌のtriple negative症例では寡数個でも全脳照射が推奨されることや、肺癌では抗がん剤が有効な事があって組織型を見て判断する必要がある²⁾。

Ⅱ 結 果

1. 脳神経外科年次別手術件数と手術内容

全手術件数の年次件数で見ると、2001年-2003年の前期では70例程の手術件数であったのが、2004年-2006年の中期では50-60例くらいに減少し、2007年-2010年の後期では30例程と手術件数は段階的に減少をたどっている（表1）。転移性脳腫瘍摘出術で見ると、前期では30例以上あったのが、中期では20余例、後期では10台後半にまで減少している。転移性脳腫瘍患者、入院総数は増加しているにもかかわらず、明らかに転移性脳腫瘍患者の手術例が減少している。それらはノバリスの登場に一致していた。その他、慢性硬膜下血腫は明らかに手術件数が減少している事、オンマイヤーリザーバー設置の減少が認められた。前者は明らかに、入院患者ががん患者に特化してきた結果のためと考えられ、後者は髄膜癌腫症例に腰椎穿刺による短期間稀少回髄注化学療法による方法を2007年からとっている事に符合する。

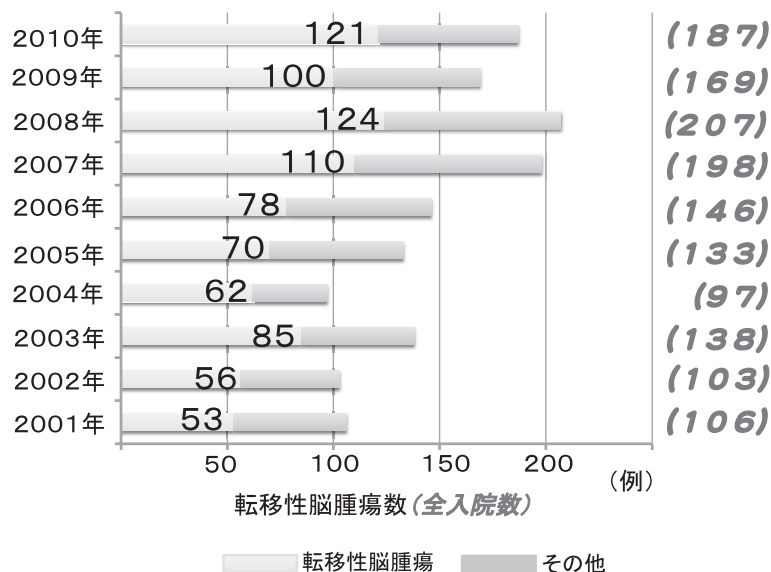


図1 脳神経外科年次別入院数と転移性脳腫瘍数

表2 転移性脳腫瘍摘出術における原発巣の年次変化

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
転移性脳腫瘍摘出術	26	30	41	25	28	20	17	18	20	12
肺癌	9	10	18	8	10	9	8	6	9	7
乳癌	3	2	3	7	3	5	1	8	8	3
消化器癌	7	4	7	2	7	4	3	4	3	0
その他	6	14	12	7	8	2	3	0	0	2

表3 2010年の手術症例要約

転移性脳腫瘍摘出術	12例
肺癌	7(3例照射後、2例浮腫著明小転移)
乳癌	3(2例照射後)
その他	2
悪性神経膠腫摘出術	2例
良性脳腫瘍	3例
頭蓋骨腫瘍	3例
オンマイヤーリザーバー設置	6例
その他	4例
	30例

2. 転移性脳腫瘍摘出術における原発巣の年次変化

転移性脳腫瘍の摘出術数は前項で述べたが、その原発巣別の年次変化について言及する(表2)。摘出術総数がこれほど減少傾向にある中で、肺癌については大きな変化はない。肺癌は脳転移で見つかる事も少なくなく、大きい腫瘍も初診で比較的多く見つかることから、肺癌自体が多くなっていることやMRIなどの画像の進歩や普及から摘出術の適応となる症例はある一定の頻度で見つかるものと思われる。

乳癌は2007年-2008年に多く摘出されているが、これは実にノバリスやガンマーナイフ後の再増大例が大半であった。一方、消化器癌では全体の摘出術の減少傾向に平行して少なくなっている。消化器癌の癌治療の変化に呼応しているものと考えられる。

また、前期に見られた様々な癌腫の摘出術、例えば黒色腫や腎癌などが後期ではほとんど見られなくなっているのも特徴的である。

3. 2010年の手術から

2010年の手術は30例であるが、その他の4例のうち2例は頭皮腫瘍の2例と慢性硬膜下血腫(内1例は乳癌患者)であった。転移性脳腫瘍12例、悪性神経膠腫2例、良性腫瘍(内2例は肺癌患者の髄膜腫と血管芽腫)3例。頭蓋骨腫瘍3例、オンマイヤーリザーバー設置術(嚢包性腫瘍2例、髄膜癌腫症4例)6例で、

これらはすべて腫瘍性病変の治療であった。腫瘍手術率としては、実に97%であった。また、悪性腫瘍率であるが、良性腫瘍3例、頭皮良性腫瘍1例、頭蓋骨腫瘍(骨種と髄膜腫)3例、慢性硬膜下血腫2例をのぞく21例が悪性腫瘍であったので、70%であった。良性腫瘍のうち1例は癌のない患者で、頭皮良性腫瘍1例、慢性硬膜下血腫の1例、頭蓋骨腫瘍2例が担癌患者でないため、30例中25例が担癌患者で、83%の担癌患者率であった。

転移性脳腫瘍手術患者において、乳癌症例3例のうち2例は定位放射線治療後症例で、脳浮腫が強い事から手術となった症例である。

図2は50歳、女性の乳癌の脳転移症例である。ノバリスによる定位放射線治療後に再増大したもので、その組織像では、放射線壊死の中に血管に沿って腫瘍塊が島状に残っていた。

肺癌の症例でも7例中3例が定位照射後で、近年の転移性脳腫瘍摘出術症例の特徴である。また、肺癌症例の2例には腫瘍が小さいが浮腫が強く摘出術の適応となったものがあり、静脈を圧迫して強い浮腫を生じていたため、摘出後は急速に浮腫の改善が認められた症例があった。

図3は、78歳、女性の肺癌、脳転移症例である。腫瘍は小さいが、浮腫が強く、高齢でもあり早期に浮腫を軽減させる目的で摘出術を施行した。摘出後

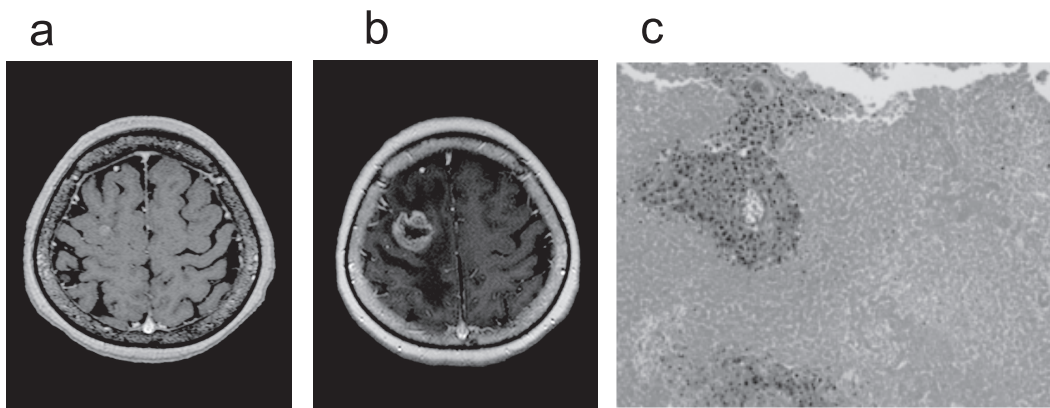


図2 乳癌脳転移の定位放射線治療後再増大例
(a: 定位放射線治療直後MRI, b: 再増大時MRI, c: 摘出後組織)

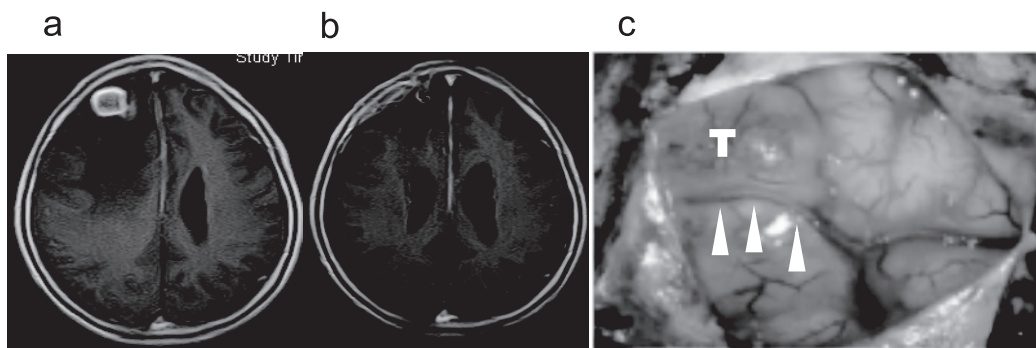


図3 肺癌脳転移症例
(a: 治療前MRI, b: 術後MRI, c: 術中所見, T: 腫瘍, △皮質静脈)

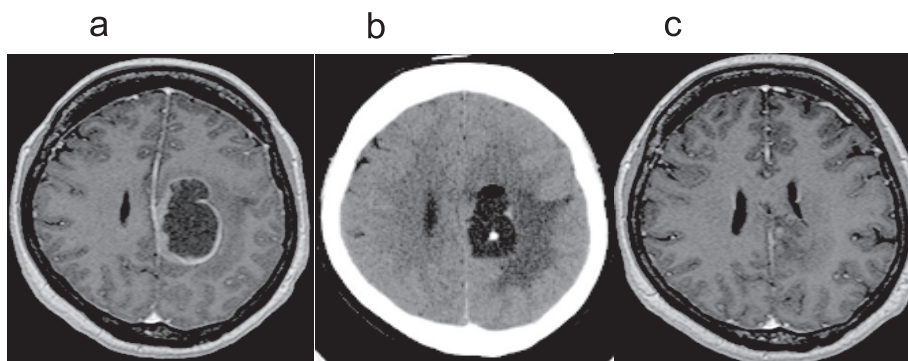


図4 乳癌の嚢包性転移性脳腫瘍
(a: 治療前MRI, b: オンマイヤーリザーバー設置後CT, c: 治療後MRI)

浮腫は速やかに消退した。

また、定位放射線治療のためにオンマイヤーリザーバー設置により嚢包を縮小させる手術も近年増加してきている。

図4は、50歳、女性の乳癌患者である。大きな嚢

包性病変であり、局所麻酔下にオンマイヤーリザーバーを設置し、嚢包液を排除しつつノバルスによる定位放射線治療を行った。

Ⅲ 考 察

21世紀はじめに登場したガンマーナイフによる定位放射線手術はそれまでの転移性脳腫瘍治療を大きく変えた。すなわち、3cm以下の腫瘍であれば、腫瘍だけに放射線治療を行う事ができ、かつ全脳照射に比べて副作用が少なく、繰り返しの治療も不可能ではない事が多くの脳転移治療に適応された³⁾。一方、当院では2005年からノバルリスによる定位放射線治療を脳転移に対して開始している。ガンマーナイフに比べて治療対象としては4個までの腫瘍と制約はあるものの、マスクを使用した頭部固定で治療を行うので、ガンマーナイフの頭部ピン固定に比べ痛みはなく、かつ3cmを超える腫瘍でも適応が可能となった⁴⁾。

転移性脳腫瘍の摘出術の目的は、生存期間の延長ではなく、あくまでも神経症状改善による日常生活動作度の向上である。適応となる転移巣の大きさは、3cm以上の腫瘍径のものとしてされている⁵⁾。先のガンマーナイフの登場では、この摘出術症例に取って代わる事はなかったが、ノバルリス登場後は明らかにそれまでは手術適応であった腫瘍でも定位放射線治療を受けられることとなった。我々の施設における、2005年以降の転移性脳腫瘍患者数の増加に比して摘出術数の減少は、まさにノバルリスによる定位放射線治療の増加に対応するものであろう。

分子標的薬の登場で原発巣の治療パラダイムが変化するとともに、脳転移治療にも大きな変化を生じている。乳癌ではトラスツズマブ（ハーセプチン）により全身状態がコントロールされるようになり、相対的に脳転移が増加している⁶⁻⁸⁾。また、トラスツズマブは血液脳関門（以下BBB：Blood Brain Barrier）は通過しないため、脳転移には有効ではない。一方、同じく抗HER2剤であるラパチニブ（タイケルブ）は、BBBを通過し、脳転移にも応用可能である⁹⁾。小さな転移性脳腫瘍ならば、十分にコントロール可能と考えられ、すぐに放射線治療といった選択は控えるべきかもしれない。同様に、肺癌でもゲフィニチブ（イレッサ）やエルロチニブ（タルセバ）は癌性髄膜炎にも有効例が報告されており、転移性脳腫瘍の治療選択時には考慮が必要である¹⁰⁾。

転移性脳腫瘍に対する外科治療にもこの10年で大きな変化を認めている。摘出術の件数がノバルリスの登場により減少した事は前述したが、摘出術の中に、ガンマーナイフやノバルリスによる定位放射線治療後の再増大例が多くみられるようになってきた事が近年の傾向である。摘出後の病理組織を見てみると、放射線壊死や壊死の中に腫瘍細胞の混じている症例が大半であり、他の報告でも同様である。これからも放射線治療後の再増大例の摘出術は増加していく

ものと予測される。

また、一般に転移性脳腫瘍の摘出術の適応となる腫瘍径は3cm以上とされているが、それよりも小さな腫瘍でも浮腫が強く、定位放射線治療で浮腫を悪化させると考えられるものでは摘出術が早く神経症状を改善させ、有効なことがある。すなわち、腫瘍が静脈還流障害をきたしている症例で、放射線治療では浮腫が引くには時間がかかる事が予想され、かつステロイド治療が長引く事が考えられる。当然、こうした症例も今後手術件数の増加が予想される。

局所麻酔で行うオンマイヤーリザーバー設置は、通常固形癌の癌性髄膜炎や白血病の中枢神経浸潤に対しての抗がん剤の髄腔内投与のために行っている。しかし、ノバルリスによる定位放射線治療の導入後は大きな嚢包性腫瘍に対してオンマイヤーリザーバーを設置して嚢包液を吸引して縮小させた後に照射するという戦略も加わり、適応されてきている。

転移性脳腫瘍における外科治療の変遷について、この10年間の当科における手術から考察を加えた。定位放射線や分子標的薬により適応そのものが変わりつつあるが、新たな適応ともいべき放射線治療後再増大例や静脈関与の脳浮腫の強い例などの問題もでてきている。癌治療のサポーターとしての脳神経外科医の役割もまた新しい時代に入ってきている。

文 献

- 1) 高橋英明, 吉田誠一: 転移性脳腫瘍の治療戦略. 新潟県病医誌. 56: 5-9, 2008.
- 2) 高橋英明, 吉田誠一: 専門医に求められる最新の知識: 転移性脳腫瘍—分子標的薬, 新規定位放射線治療時代の治療選択. 脳神経外科速報. 20: 1390-1396, 2010.
- 3) 佐藤光弥, 吉田誠一, 高橋英明: 乳癌の脳転移に対するガンマーナイフ治療の現状. 乳癌の臨床. 19: 27-40, 2004.
- 4) 松本康男: 放射線治療の進歩. 現状と展望. ノバルリスによる定位放射線治療の初期経験. 新潟医学会雑誌. 121: 7-10, 2007.
- 5) 中州庸子: 転移性脳腫瘍に対する放射線治療. 脳神経外科. 35: 7-16, 2007.
- 6) Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, et al: Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. Ann Oncol. 19: 1242-1248, 2008.
- 7) Lin NU, Winer EP: Brain metastases; the HER2 paradigm. Clin Cancer Res. 13: 1648-1655, 2007.
- 8) Lin NU, Claus E, Sohl J, et al: Site of distant recurrence and clinical outcomes in patients with metastatic triple-negative breast cancer. Cancer. 113: 2638-2645, 2008.
- 9) Gril B, Palmieri D, Bronder JL, et al: Effect of lapatinib on the outgrowth of metastatic breast cancer cells to the brain. J Natl Cancer Inst. 100: 1092-1103, 2008.
- 10) Kim JE, Lee DH, Choi Y, et al: Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis. Lung Cancer. 65: 351-354, 2009.