

肺癌脳転移の放射線治療

岡山大学医学部放射線医学教室 (主任：青野 要教授)

林 英博・平木 祥夫・上者 郁夫
柏谷 尚子・三宅 正淑・山本 淑雄
神崎 典子・井上 信浩・則安 俊昭
橋本 啓二・竹田 芳弘・水田 昭文
杉田 勝彦・青野 要

(昭和61年9月29日受稿)

Key words : radiotherapy
brain metastases
lung cancer

はじめに

原発性肺癌は早期から骨、肝、脳等へ転移を来し易く、中でも脳転移は重篤で症状は急速に進行し、放置すると症状発現後平均2~3ヶ月以内に死亡すると言われて^{1,11)}。しかしながら最近では手術及び放射線療法が積極的に行われるようになり、脳神経症状の改善や延命効果もある程度期待出来る様になって来ている。

我々は今回、過去約10年間に岡山大学附属病院放射線科において放射線治療を施行した原発性肺癌脳転移症例の治療成績をまとめ、その臨床像及び本症に対する放射線治療の有効性、予後等につき検討したので報告する。

対象及び方法

昭和51年1月から昭和61年6月までの間に当科において放射線治療を施行し、経過観察可能であった76例のうち、予防照射11例を除いた65例を対象とした。年齢は36才から80才で、平均61.2才、男性55例に対し、女性10例であった。原発病巣発症から脳転移の診断までの平均期間は9ヶ月であった。

Table 1は症例の内訳である。放射線治療単独症例が54例、術後照射症例が11例で、組織別

Table 1 No. of cases

Cell Type	RT	Surg+RT	Total
Adeno	22	3	25
Small	22	0	22
Squamous	8	5	13
Large	0	2	2
Others	2	1	3
Total	54	11	65

Adeno : adeno carcinoma, Small : small cell carcinoma, Squamous : squamous cell carcinoma, Large : laege cell carcinoma

では腺癌と小細胞癌が多く、それぞれ、26例、22例であった。

放射線治療はリニアック10MVX線を用い40-50 Gyを全脳照射し、症例によっては10-20 Gyを病巣部に限局し追加照射を行った。全脳照射時の線量配分は漸増法により行った。尚、初回治療終了後、経過観察中に再発を来し、再照射を施行した症例が6例あり、これらの症例ではtotalで60-95 Gy照射している。

症状の寛解の程度は、治療前にみられた脳神経症状が全く消失したものを著効 marked improvement, 一部軽減したものを有効 partial improvement, 変化がないか、増悪したものを

無効 no improvement とし、無症状の症例に限り、CT 像上で腫瘍面積の縮小率を求め、病変が全て消失したものを著効、50%以上縮小したものを有効、50%未満の縮小ないし増大したものを無効とした。再発症例の寛解度の評価は初回治療が終了した時点で判定した。尚、照射中はステロイド剤、脳圧下降剤がほとんど全例に使用されていた。

結 果

1) 臨床像

Table 2 は65例の臨床症状の内訳である。頭痛、運動麻痺、嘔気嘔吐が多く認められた。又、

無症状のものが8例(12%)にみられた。

2) 治療成績

Fig. 1 は放射線単独群54例と、手術併用群11例との生存率を比較したものであるが、手術併用群の方が生存率は良好であった。

放射線治療単独54症例のうち、20例は脳神経症状悪化あるいは原発巣、その他の臓器への転移等による症状悪化の為、不完全照射におわり、計画通り照射を完遂し得たのは34例(62.9%)であった。

Fig. 2 は全遂群34例と不完全照射群20例の生存率を比較したものである。不完全照射群の生存期間中央値は30日、平均生存期間は38日で、

Table 2 Presenting signs and symptoms

n = 65		
Clinical signs and symptoms	No. of Cases	% of total
Headache	34	52
Motor weakness	30	46
Nausea and vomiting	24	37
Disturbance of consciousness	18	28
Speech disturbance	13	20
Sensory disturbance	13	20
Ataxia	12	19
Convulsion	8	12
Dizziness	8	12
Visual disturbance	4	6
Other symptoms	6	9
No symptoms	8	12

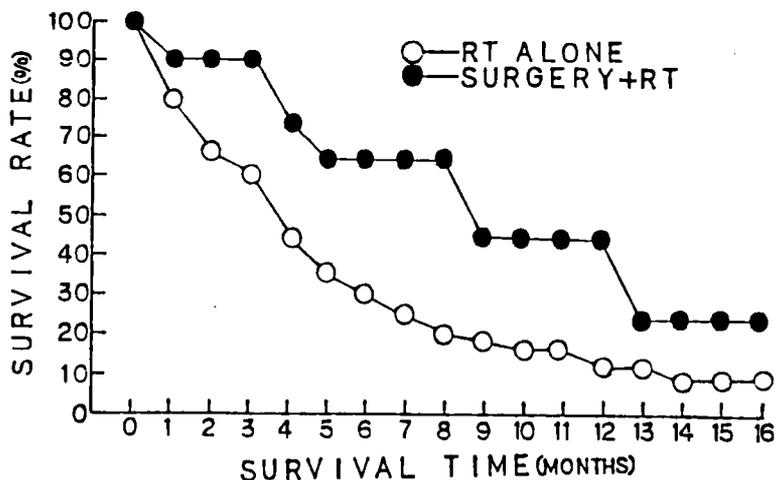


Fig. 1 Survival following RT

5ヶ月以上の生存は認められなかった。

放射線単独54例の線量と生存期間の関係をみると (Table 3), 30 Gy 未満は全例3ヶ月未満で死亡しており, 30 Gy 以上50 Gy 未満では1

年以上の長期生存例が2例あるものの, 他は全例6ヶ月未満で死亡している。50 Gy 以上照射した群で6ヶ月以上の生存例が増加している。しかしながら, 50 Gy 以上照射した群にても半

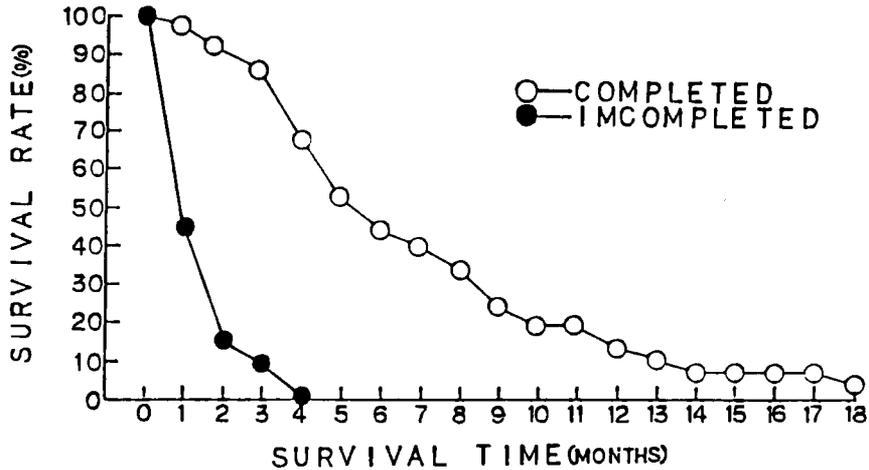


Fig. 2 Survival following RT

Table 3 Correlation between dose and survival time

Dose (Gy)	0	3	6	9	12	15	18	21 months
< 10	6							
10 ≦ < 20	6							
20 ≦ < 30	2							
30 ≦ < 40	2	1			1			
40 ≦ < 50	5	2			1			
50 ≦ ≦ 60	1	9	3	4			1	1
60 <	2	3	3		1	1		1
Total (n=54)	24	15	6	4	3	1	1	1
Survival Rate		56	28	17	10	9	4	2 (%)

Table 4 Correlation between dose and RT response

Dose (Gy)	No. of Cases	NI	PI	MI	RR (%)
< 20	12	12	0	0	0
20 ≦ < 30	2	2	0	0	0
30 ≦ < 40	5	3	2	0	40
40 ≦ < 50	11	1	5	5	90
50 ≦ ≦ 60	19	4	13	2	80
60 <	5	2	3	0	60
	54	24	23	7	56

NI; No Improvement, PI; Partial Improvement, MI; Marked Improvement
RR; remission ratio

数以上は6ヶ月未満で死亡している。

Table 4は放射線単独54例の線量と症状の寛解率の関係をみたものである。30Gy以上の照射で改善が認められ、40~50Gyで90%と高い

寛解率を示している。Table 5は放射線単独群全例54例の各組織型別に種々の生存期間及び治療効果をみたものである。全体での生存中央値は98日、平均生存期間は149日、寛解率は56%

Table 5 Correlation between cell type of lung cancer, various survival time and RT response

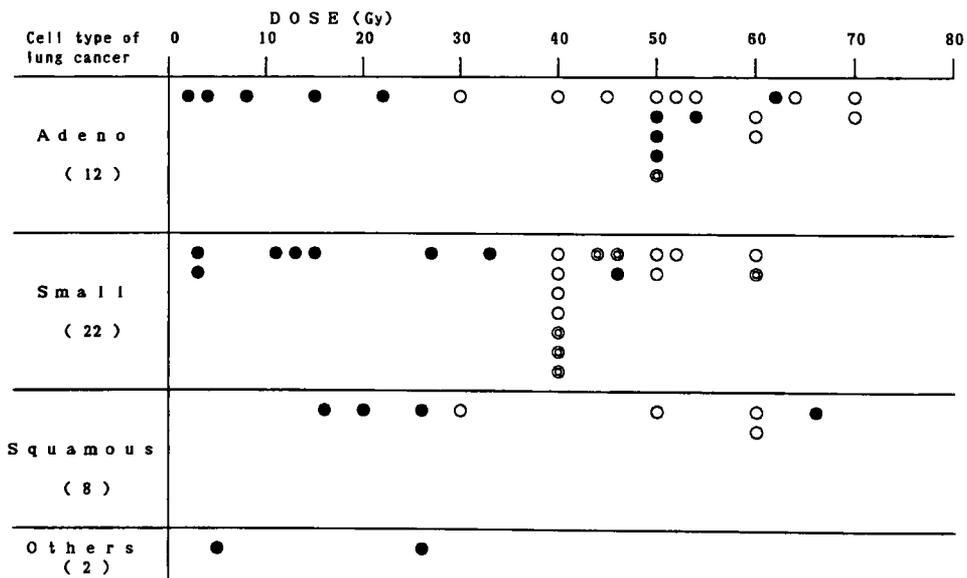
Cell Type	No. of Cases	Median	Mean	Longest	MI	PI	NI	RR (%)
Adeno	22	97	145	547	10	11	1	56
Squamous	8	97	137	369	4	4	0	50
Small	22	110	167	912	8	8	6	64
Others	2	33	51	68	2	0	0	0
Total	54	98	149	912	24	23	7	56

Table 6 Correlation between cell type of lung cancer, various survival time and RT response

COMPLETED CASES

Cell Type	No. of Cases	Median (days)	Mean	Longest	NI	PI	MI	RR (%)
Adeno	16	144	186	547	4	11	1	75
Squamous	4	162	184	369	0	4	0	100
Small	14	148	244	912	1	8	5	93
Total	34	164	210	912	5	23	6	85

Fig. 3 Correlation between cell type of lung cancer and dose



◎ MI (Marked Improvement)
 ○ PI (Partial Improvement)
 ● NI (No Improvement)

Table 7 Correlation between clinical RT response and survival time

RT Response							Mean (days)	
	3	6	9	12	15 month			
N I Adeno Squamous Small						146	146	
	1	3			1			
						148		
P I Adeno Squamous Small						189	220	
	5	7	6	2	1	230		
					2	158		
M I Adeno Squamous Small						308	254	
		3		1	1			
						243		

n = 34

Table 8 Comparison of the present results with other series

Series	Dose and fractionation	No. of cases	Improvement rate (%)	Survival (months)	
				Median	Mean
Chao ¹⁹⁾ (1954)	20-40 Gy/12-49 days	21	71	3	5
Florence ¹⁷⁾ (1961)	15-30 Gy/2-3 weeks	54	83	—	—
Deeley ²⁰⁾ (1968)	30 Gy/4 weeks	61	47	—	6
Hortan ²²⁾ (1971)	40 Gy/3-4 weeks	19	74	5	—
Montana ¹⁸⁾ (1972)	variable	62	56	—	—
Hazra ²¹⁾ (1972)	40 Gy/3 weeks	25	76	—	—
Gregory ¹⁵⁾ (1980)	39 Gy/2.5 weeks	69	84	3	—
Robin ¹⁶⁾ (1982)	30-40 Gy/10-20 days	38	61	5	—

であった。

次に完遂群に限って見たのが Table 6 である。完遂群全体の生存中央値は 164 日、平均生存期間は 210 日、寛解率は 85% であった。完遂群 34 例について各組織別にみると小細胞癌がやや平均生存日数が長い傾向にあったが、生存中央値には 1 ヶ月以上の差を認めなかった。寛解率は腺癌が他に比例してやや低率となっていた。

Fig. 3 は放射線単独群 54 例について、各組織別の照射線量と臨床効果の関係を見たものである。腺癌では 40 Gy 以上照射しても、14 例中 4 例に症状の改善が見られなかったが、小細胞癌については 15 例中 1 例のみが無効で、15 例中 6 例に完全寛解が見られた。

Table 7 は完遂群 34 例の治療効果別の生存期間を見たものである。無効群では 5 例中 4 例が 6 ヶ月以内に死亡しているが、9 ヶ月以上生存したものが 1 例あった。有効群及び著効群では

合計 29 例中 15 例 (51.7%) が 6 ヶ月以上生存しており、1 年以上の生存も 5 例 (17.2%) にみられたが、両者の生存期間の間には有意な相関は認められなかった。

考 案

原発性肺癌は悪性腫瘍の中でも特に脳転移を起こしやすく¹²⁻¹⁴⁾、重篤な症状を呈し、患者の苦痛はなみなみでなく適切な治療が要求される。臨床症状としては頭痛、悪心嘔吐、運動麻痺が高頻度に認められ、これらの発現頻度は他家の報告とほぼ同程度であった⁴⁻⁶⁾。尚、無症状のものは 65 例中 8 例 (12%) 認められた。Jacobs ら²³⁾ も術前検査のスクリーニングに神経症状のない 50 例の肺癌患者に対し CT 検査を行ったところ 3 例 (6%) に脳転移が発見され、術前スクリーニングとしての CT 検査の必要性を主張しているが、一方、田中ら⁵⁾ は、肺癌脳転移症

例88例中10例(11%)が無症状であったが、これらはすべて他に遠隔転移を有する進行癌の症例であったとし、術前検査としての頭部CT検査の意義についての見解は一定していない。しかし、脳転移の放射線治療の目的が palliation であるということをもふまえた上で、早期発見、早期治療が望ましく、我々は神経症状を有しない肺癌症例に対しても定期的な頭部CT検査が必要と考えている。Table 8は既に発表されている諸家の報告をまとめたものである。それによると脳神経症状の改善率は47~84%と様々である。これは報告者により治療線量、治療計画、判定法が異なる為と思われる。我々の検討では65例全例では52%であったが、放射線単独完遂群34例に限ると85%と非常に良好であり、対症療法としては有力な治療法といえる。

末山ら¹⁾は長期生存を期待するには少なくとも40 Gyは必要であり、1年以上生存例の検討から50 Gy以上照射すべきであると述べているが、我々の検討でも6ヶ月以上生存した症例の大部分は50 Gy以上照射されていた。しかしながら、50 Gy以上照射した28例中15例と半数以上は6ヶ月未満で死亡しており、このことは田中ら⁵⁾も述べているが原発巣の制御状態、他臓器転移の有無、症状、全身状態等の脳転移以外の因子が放射線治療の延命効果を大きく規制しているものと考えられる。

寺嶋ら³⁾は1回3 Gy、週5回、総線量51 Gyの群と、1回1.5~2 Gy、週5回、総線量60 Gyの群を比較検討し、有意差はないが、1回2 Gyより3 Gyの方が生存率が良く、両群の間に副作用の差はなかったと報告している。我々の施設では現在1回2 Gy、週5回の線量配分を原則としているが、耐容量及び効果の面で同等であれば useful life の長さから考えてできるだけ短期間に治療を終ることが望ましく、今後1回3 Gyの線量配分を積極的に試みる価値があると考えている。

神経症状の改善に要する線量については30 Gy未満の群では改善がみられず、40~50 Gyで90%と高い改善率を示し、最低30 Gyは必要で40 Gy以上の照射が望ましいと考えられ、諸家の家の報告^{1,5,10)}とほぼ一致している。

組織別の奏効率に関して、松田ら²⁾や松谷ら⁸⁾は腺癌と扁平上皮癌で差はみられないとしており、松谷ら⁸⁾は病理学的検索から肺原発巣が扁平上皮癌を主体としながら、脳転移巣で種々の程度に腺癌性格が表出されたと報告しており、治療上留意すべきことと思われる。自験例では扁平上皮癌の症例が少なく、十分な検討はできなかった。症例の多かった腺癌と小細胞癌では40 Gy以上照射した群をみると後者の改善率の方が良好であり、両者に関しては原発巣の放射線感受性が反映されたものと考えている。

臨床効果別に生存期間を検討したところ、一定の相関は得られなかったが、これも前述したごとく脳転移以外の因子の関与を裏づけるものと考えられる。

手術が併用された症例は放射線単独群よりも優れた成績で、生存期間中央値259日、平均323日であった。現在、手術の適応としては①単発(多発でも1回の手術で全部摘出可能な場合を含む)②手術可能な部位にあり、③原発巣がある程度制御されており、少なくとも数ヶ月生存可能と考えられ、④全身状態が良好な場合、さらに⑤肝転移を含め他に重篤な転移巣を認めないことといわれている^{7,9)}。このように比較的予後良好なる因子を含んだ選択された症例であり、他方、手術死亡がまだ10%前後認められる^{7,9)}ことにより、放射線療法と外科的治療の間の成績に差がないか、あるいは放射線療法の方が有用であるとする報告^{7,9,24)}もみられ、今後の検討課題と思われるが、転移の性格上、microscopic なものの存在をふまえた上で、手術症例に対しては術後全脳照射は諸家の報告^{1,5,7,8,9)}どおり、予後の改善の上で有意義な治療法と考えている。

一口に肺癌脳転移症例といっても、脳転移巣の進展状況、他臓器転移の有無、部位、進展状況等が異なり、これらの諸条件を考慮した上、"case by case"に、きめ細かな治療計画を立てる必要がある。

脳転移の放射線治療の第1目標は palliation である^{7,10)}ということをもふまえた上で、早期発見、早期治療に努め、生存期間の質的向上と共に延長を旨とすることが重要と思われる。

ま と め

肺癌の脳転移に対し、放射線治療を施行した65例について検討した。

- 1) 全症例の粗生存率は6ヶ月33.8%、1年15.4%であった。
- 2) 放射線治療単独で照射が完遂できた34例の粗生存率は6ヶ月44.1%、1年14.7%、生存期間中央値は164日、平均210日であった。
- 3) 照射が完遂できた34例のうち29例(85%)に症状の寛解が得られ、放射線治療は臨床症状の改善に有効と思われた。
- 4) 脳転移の臨床症状としては、頭痛、悪心嘔吐、運動麻痺が高頻度に認められたが、無症状のものが65例中8例(12%)も認められ、肺癌症例に対しては神経症状を有していなくとも定期的な頭部CT検査が必要と考えられ

た。

- 5) 6ヶ月以上生存している症例では50 Gy以上照射したものが多数を占めた。
- 6) 神経症状の改善には最低30 Gyは必要で、40 Gy以上の照射が望ましいと考えられた。
- 7) 腺癌と小細胞癌では40 Gy以上照射した群に限ると後者の症状の改善率の方が良好であった。
- 8) 脳転移術後症例に対する全脳照射は予後の改善の上で有意義と思われた。
- 9) 原発巣の制御状態、他臓器転移の症状、全身状態等の脳転移以外の因子が放射線治療の延命効果を大きく規制していると考えられた。
- 10) 脳転移の放射線治療の第1目標はpalliationであるということをふまえた上で、早期発見、早期治療に努め、生存期間の質的向上と共に延長を旨とすることが重要と思われた。

文 献

1. 末山博男, 酒井邦夫, 北村達夫, 斉藤真理, 西原真美子, 鈴木康夫, 稲越英機, 新妻伸二: 転移性脳腫瘍の放射線治療に関する検討. 臨放 (1985) 30, 579-586.
2. 松田忠義, 杉山 彰: 放射線治療とCT. 秀潤社 (1982) 148-154.
3. 寺嶋廣美, 高山一雄, 和田 進, 松井正典, 大田満夫, 広田鴨雄, 安元公正: 肺癌脳転移に対する放射線治療. 日医放 (1982) 42, 659-664.
4. 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 (1982) 42, 648-658.
5. 田中康一, 一瀬幸人, 原 信之, 大田満夫, 石松豊洋, 宮崎一博, 野下貞寿, 泰 一雄: 肺癌脳転移例の検討—臨床像及び放射線治療効果について— 肺癌 (1984) 24, 175-181.
6. 西村 浩, 永安 治, 横手敏明, 袋野和義, 赤川晴美, 浜田正之, 小金丸道彦, 大竹 久, 広松雄治, 生司紘史: 肺癌の脳転移について—過去5年間の臨床的検討— 日胸 (1984) 43, 850-858.
7. 山下純宏, 大塚信一, 山崎俊樹, 魏 秀復, 河 栄秀, 半田 肇: 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 (1983) 18, 24-34.
8. 松谷雅生, 河野 武, 長島 正, 永山一郎, 星野考夫, 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 (1983) 18, 1-8.
9. 竹内一夫, 玉川輝明: 脳転移; 脳神経外科の立場より. 臨放 (1979) 24, 1059-1066.
10. 小野山靖人, 小野公二, 中島俊文, 平岡真寛, 今城吉成, 中野善久, 小室 裕: 脳転移; 放射線科の立場より. 臨放 (1979) 24, 1051-1057.
11. 高倉公明: 転移性脳腫瘍の集学的治療. 癌の臨床 (1980) 26, 685-689.
12. Lesse S and Netsky MG: Metastasis of neoplasms to the central nervous system and meninges. Arch Neurol Psychiatr (1954) 72, 133-153.
13. MacGee EE: Surgical treatment of cerebral metastases from lung cancer. J Neurosurg (1971) 35, 416-420.
14. Vieth RG and Odom GL: Intracranial metastases and their neurosurgical treatment. J Neurosurg

- (1965) 23, 375—383.
15. Cairncross J G, Kim J H and Posner J B: Radiation therapy for brain metastases. *Ann Nevr* (1980) 7, 529—541.
 16. Robin E, Bitran J D, Golomb H M, Newman S, Hoffman P C, Desser P K, DeMeester TR: Prognostic factors in patient with non-small cell bronchogenic carcinoma and brain metastases. *Cancer* (1982) 49, 1916—1919.
 17. Chu F C H and Hilaris B B: Value of radiation therapy in the management of intra cranial metastases. *Cancer* (1961) 14, 577—581.
 18. Montana S, Meacham W F and Caldwell W L: Brain irradiation for metastatic disease of lung origin. *Cancer* (1972) 20, 1477—1480.
 19. Chao J H, Phillips R and Nikson J J: Roentgen-Ray therapy of cerebral metastases. *Cancer* (1954) 7, 682—689.
 20. Deeley T, Edwards J M R: Radiotherapy in the management of cerebral secondaries from bronchial carcinoma. *Lancet* (1968) 1, 1209—1213.
 21. Hazra T, Mallins G M and Lott S: Management of cerebral metastases from bronchogenic carcinoma. *Johns Hopkins Med J* (1971) 130, 377—383.
 22. Horton J, Baxter D H and Olson K B: Management of metastases to the brain by irradiation and corticosteroids. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* (1971) 3, 334—335.
 23. Jacobs L, Kinkel W R and Vincent R G: Silent brain metastases from lung carcinoma determined by computerized tomography. *Arch Neurol* (1977) 34, 690—693.
 24. Posner J B: Diagnosis and treatment of metastases to the brain. *Clin Bull* (1974) 4, 47—57.

Radiotherapy of brain metastases from lung cancer

**Hidehiro HAYASHI, Yoshio HIRAKI, Ikuo JOJA, Naoko KASHITANI,
Masayoshi MIYAKE, Yoshio YAMAMOTO, Noriko KANZAKI,
Nobuhiro INOUE, Toshiaki NORIYASU, Keiji HASHIMOTO,
Yoshihiro TAKEDA, Akihumi MIZUTA, Katsuhiko SUGITA,
and Kaname AONO**

Department of Radiation Medicine, Okayama University Medical School

(Director: Prof. K. Aono)

We studied the results of radiotherapy in 65 patients with brain metastases of lung cancer. In the 34 patients whose treatment consisted of radiotherapy alone, the median survival time was 164 days and the mean survival time was 210 days. Remission was achieved in 29 (85%) of these patients, indicating that radiotherapy was effective. A minimum radiation dose of 30 Gy was necessary to decrease neurological symptoms, and 40 Gy or more was considered to be desirable.

Survival after radiotherapy appeared to be dependent largely on factors other than brain metastases such as the effectiveness of management of the primary lesion, the presence or the extent of metastases to other organs, and the patient's general condition.

Our study suggests that greater efforts must be made for early detection and early treatment to achieve prolongation of as well as qualitative improvements in the survival time.