

特 集 昭和大学での放射線治療の現状と今後

昭和大学病院放射線治療科における 転移性脳腫瘍への放射線治療戦略

昭和大学医学部放射線医学講座（放射線治療学部門）

村上 幸三 加賀美芳和 伊藤 芳紀
今 井 敦 新城 秀典 師田まどか
宮浦 和徳 小澤由季子 加藤 正子
新谷 暁史 小 林 玲 豊福 康介
西村 恵美

築地神経科クリニック

芹 澤 徹

緒 言

「吾輩は放射線治療医である。昔は脳神経外科医だった。放射線診断の学習を経て今の自分がいる。」

気の利いた自己紹介をしようと熟考した結果ひねり出した一文である。夏目漱石の著書にあやかってみたのだが、シンプルで良い自己紹介を思いついたのではないだろうかと思う。

本稿の主旨は、定位放射線治療は決して魔法のような治療ではないがとても良い治療方法である、ということである。「ピンポイントに放射線を腫瘍にあてる」という表現が一般的に聞かれるが、この表現の問題点として「腫瘍だけに放射線をあてて周囲の正常組織には全く当たらない」という誤解を生じさせている可能性があげられる。定位放射線治療は、無から有を生むかの如く放射線を腫瘍に発生させる治療ではなく、強い放射線を腫瘍に照射し周囲の正常組織に極力放射線が当たらない様にする、という表現が適切である。その原理は「分散」にある。昔、太陽光を虫眼鏡で1点に集め黒紙を燃やした経験が誰しも一度はあると思われる。この手法と同様で、定位放射線治療は腫瘍という「焦点」をめざしさまざまな方向から放射線を照射することで腫瘍を破壊し、焦点ではない部分に当たる放射線の量を低減させることで正常組織への負担を最小限にとどめ

る軽減することが出来る。この治療をなし得る機器として、リニアックナイフやサイバーナイフ、ガンマナイフといった治療機器がある。冒頭で書いたとおり、私は脳神経外科医から放射線治療医に転科をした一風変わった医師であり、その利点を生かして脳神経外科医が専門として使用しているガンマナイフと、放射線治療医が専門としているリニアックの2つを使用する機会を得ている。この経験を、転移性脳腫瘍への放射線治療戦略を交えながら解説していきたいと思う。

転移性脳腫瘍の概要

転移性脳腫瘍とは、固形がんが頭蓋内に転移したものである。その多くは血行性転移であるが、軟膜やくも膜といった髄膜に散布されたように発生する髄膜播種もその一員である。剖検データによる頭蓋内転移の頻度は16～26%であり¹⁻³⁾、症候性となるものの頻度は担がん患者全体の8～10%と報告されている^{4,5)}。髄膜播種は担がん患者の4～15%に発生するとされており、最近では増加傾向にあるとの報告もある⁶⁾。

転移初期には無症状であるが、排他的に増大することで転移している局所の脳機能を障害し片麻痺や失語、けいれん発作、認知機能障害といった生活の質を著しく低減させる症状を引き起こし、やがて生

命を維持させることも困難となる。

1980年代の論文では、診断後の生存期間中央値は約3か月であった^{7,8)}。しかしがん治療の発展に伴いがん患者の生存期間が延長している現在、転移性脳腫瘍の罹患率は増大傾向を示している⁹⁾。このような状況において、転移性脳腫瘍に対する治療方針は非常に重要なものになっている。

転移性脳腫瘍に対する治療方針

転移性脳腫瘍に対する治療方針は、腫瘍摘出術、薬物療法、ベストサポर्टイブケア、放射線治療の4つに分類される。下記にそれぞれについて解説する。

1. 開頭腫瘍摘出術

主に3 cm以上の大きさをもつ腫瘍に対して検討される。単発転移であればもちろん、多発転移の場合でも、大きな腫瘍は薬物療法や放射線治療による制御が難しいことが多く、手術による侵襲よりも患者の得られる利益が大きいと考えられる場合は積極的に検討すべきである。ただし漸次的摘出は、一括摘出や定位放射線治療と比較して術後に髄膜播種が発生することが多くなるという報告もある^{10,11)}。その場合、術後に放射線治療を加えて髄膜播種の発生リスクを下げることを検討する必要がある。

2. 薬物療法

中枢神経には血液脳関門があるため、分子量の大きいものや水溶性の薬剤は通過しにくい。そのため基本的には抗がん剤による転移性脳腫瘍治療は困難とされている。ただし近年、新たな薬物療法が登場してきており、特に分子標的薬の中には分子量が小さいものがあり、血液脳関門を通過し腫瘍制御効果が認められるものがでてきている。EGFR/ALK遺伝子変異・転座のある肺癌患者には分子標的薬であるチロジinkinase阻害薬（tyrosine kinase inhibitor: TKI）が有効であり、転移性脳腫瘍が認められた場合でも明らかな神経症状の出現がない状況であればTKI単独で様子を見ることも一つの選択肢となり得るという報告もある¹²⁾。

3. ベストサポर्टイブケア

生命予後がある程度の期間以上望めない場合、侵襲を伴う積極的な治療的介入を行わず、症状緩和に徹することで患者とその家族にとって最後の時間を大切に過ごせるようにすることも治療選択の一つで

ある。この場合、患者とその家族の意思と、カンサーボードなど他職種の医療者でその患者の全身状態を正確に評価した上での判断が重要である。定位放射線治療や腫瘍摘出術の適応にならない多発転移性脳腫瘍患者の場合、ステロイド薬の投与によって得られる患者QOLの推移は、全脳照射を行った場合に得られる推移と比較して遜色がなかった、という報告がある¹³⁾。研究方法に多くの課題があると評されているものの、参考にすべき報告であることには違いはない。

4. 放射線治療

50年以上にわたり転移性脳腫瘍に対する放射線治療として中心的に行われてきたのは、全脳照射である。放射線治療の技術が発展してきている現在において全脳照射の適応は、腫瘍摘出術と定位放射線治療による制御が難しい場合、となっているように思われる。医療圏によっては定位放射線治療が利用しづらい地域もあり、そのような場所では優先的に全脳照射が行われている。また限局型小細胞肺癌に関してのみは、予防的全脳照射（Prophylactic cranial irradiation: PCI）という発想がある。これはメタアナリシスの結果、PCIは完全寛解に至ったとされる症例に限れば3年脳転移再発率を58.6%から33.3%へと有意に低下させ、3年生存率を15.3%から20.7%へと有意に向上させることが示されたからである¹⁴⁾。PCIの脳に対する毒性や評価方法など多数の検討すべき点もあるが、現在の肺癌診療ガイドラインではエビデンスレベルはB、推奨度は1Bとなっている。故に、原発巣の良好な初期効果が確認され次第、できるだけ早期（治療開始6か月以内）にPCIを行うことが望ましいとされている。

定位放射線治療の適応は、転移の数が4個以下で腫瘍最大長径が3 cm未満の場合とされている。しかし乳がん患者に関しては、他種のがん患者より転移性脳腫瘍発症後の生存期間が長いことが期待されるため¹⁵⁾、2018年の乳癌と肺癌の診療ガイドラインにおいて全身状態のよい10個以下の脳転移症例においては、腫瘍径3 cm未満、脳転移の全腫瘍体積が15 ml以下、髄液播種所見がない、などの条件を満たす場合には定位放射線を行い経過観察することで全脳照射を回避できる可能性がある、という内容を提案出来るとして掲載している。これは患者の予後を予測した上で、認知機能障害というリスクを伴

う全脳照射を先延ばしにすることが出来ないだろうか、というクリニカルクエスチョンから派生した発想である。本ガイドラインを作成するにあたり参考とされたのは、全身状態が良く全腫瘍体積が15 ml以下の5～10個の脳転移症例を対象に定位放射線治療を行い、2～4個の症例と全生存率に有意な差はなかったという報告と¹⁶⁾、1,194例の定位放射線治療症例の内10%が乳がん症例であり、全生存期間中央値が転移数1個の場合27.2か月、2～4個の場合13.7か月、5個以上の場合10.5か月であり、高次機能・認知機能の評価として行われたMMSE (Mini Mental State Examination)の結果に有意な低下が認められなかったという報告である¹⁷⁾。これにより、定位放射線治療や手術を行うことで全脳照射を回避できるという観点から、新たな治療の開発により転移性脳腫瘍発症後の生存期間が長くなることが期待される症例に対しては、定位放射線治療の適応が拡大していく可能性が考えられる。

転移性脳腫瘍に対する放射線治療の実際

転移性脳腫瘍に対する放射線治療としては上述の通り、全脳照射 (Whole brain radiation therapy: WBRT) と定位放射線治療がある。定位放射線治療には、1回で治療を行う手術的定位放射線治療 (Stereotactic radiation surgery: SRS) と、分割して行う定位放射線治療 (Stereotactic radiation therapy: SRT) がある。このSRSとSRTという単語の違いがよく誤解を生むのだが、そもそも「定位」とは精度高く限局的に集中して高線量の放射線を照射する技法のことであって、SRTはその技法を使用して治療対象病変を制御するのに必要な線量と周囲の正常組織への侵襲低減のバランスを考えて分割で行う治療、ということである。この技法は非常に高度な精度を求めており、患者の照射体位の再現や身体的構造の再現性なども要求されるため、照射の準備に時間がかかる。しかし短期間で終わるというメリットがあるため、状況により適応を検討する。

WBRTは、主にリニアックにて行われる治療方法である。脳全体を照射対象とし、尾側は第1頸椎レベルまでとする。頭部を熱可塑性樹脂固定具で固定し、照射を行う。そのため脳全体から10 mm程度のマージンを付加した範囲に照射を行う。線量は30 Gyを10分割で照射する方法が一般的である。1

回あたりの照射される時間は数分程度で終わってしまうが、照射体位を再現するための位置合わせや照射準備などに時間がかかるため30分ほどの猶予をもって患者に説明することが多い。これを週5回行う算段となるため約2週間程度の治療となる。長期予後が期待される場合は1回あたりの線量を低減させることで認知機能障害を避ける可能性を考慮して37.5 Gy/15分割や40 Gy/20分割という線量分割を用いる場合がある。しかし明確な根拠は示されていないので、患者の状況に合わせて変化させるのが良いとされている。

SRSはさまざまな機器で行われている。脳神経外科医を中心としたグループで行われているのはガンマナイフやサイバーナイフという機器である。これに対して放射線治療医が中心として扱っている機器がリニアックナイフである。サイバーナイフは放射線治療医主導で使用しているところが、だんだん増加してきている。これらの機器の内、ガンマナイフはガンマ線を使用していることと脳神経外科医主導で開発された歴史的背景から一線を画したものになっている。約200個のコバルト60線源が半球状に配置されたドームがあり、その中心に約200個分のガンマ線が集中している構図である。その焦点に腫瘍部位を移動させるのに、患者をベッドごと移動させるのである。この治療方法を0.5 mmの精度で行うために患者頭部をフレームで固定する必要がある。脳神経外科医はフレーム固定に精通していることから、多い施設だと1日に5件以上SRSを行うこともある。

これに対してリニアックナイフは、7～11方向からの3次元的な固定多門照射または強度変調回転照射の手法を用いる。そのため、WBRTよりも固定制度の高い熱可塑性樹脂固定具にて固定する。この場合は2 mmまでの誤差を許容する必要がある。腫瘍にマージンとして2～3 mmを付加してターゲットとする必要が出てくる。そのため正常組織に、僅かな範囲ではあるが、強い負担がかかることになってしまう。しかしフレームによる固定は手術的に1回で行うことが多い手法（必要があれば分割することもある）であるのに対し、熱可塑性樹脂固定具による固定は容易に分割照射が出来る。つまり1回に当たる線量を低減させることで腫瘍にはより多くの線量を投与することが可能となるし、正常脳にかか

る負担を低減させることも可能とすることが出来る。SRSの処方線量は、JROSGの臨床試験プロトコルでは2 cmまでの病変に対しては22～25 Gy（以下定位放射線治療に関しては全てD₉₅処方とする）、2 cm以上では18～20 Gyとし、WBRT施行後の場合は30%ほど低減させて処方する¹⁸⁾。SRTとした場合の至適線量についてのエビデンスは少なく、28～32 Gy/4分割程度がしばしば用いられる。

照射時間は、ガンマナイフの場合線源の半減期によるところが大きい。通常1 cm程度の転移性脳腫瘍1個の照射に15分前後かかる。これが10個あれば150分、という計算になることが多い（腫瘍の存在位置、大きさによっても時間は変動する）。これに対してリニアックナイフは固定多門照射による定位か強度変調回転照射による定位かで違いがあるが、一番時間がかかるのはセットアップであり、計画をたてたときの頭部の位置と同じ位置を再現できればその後にかかる照射時間は10～20分程度であることが多い。これは分割したとしても1回あたりにかかる時間は、慣れが生じて効率的になること以外は違いはあまりない。

ここであえて取り上げたいのが機器による線量集約性に関して、である。1.0 cm以下の腫瘍に対するガンマナイフとリニアックナイフの照射野を図1, 2に示す。この図からわかるように、ガンマナイフではかなり急峻な線量分布を作ることが可能であり、そのため正常組織に照射される放射線の量を低減することが可能である。その精度をリニアックナイフで再現することは困難であるため、1.0 cmを下

回る小さな腫瘍単体に関して言えば、ガンマナイフによる治療が向いていると言える。以上の理屈から善し悪しを考え治療選択を行う必要がある。

なお、2016年12月に発売開始となった新しいガンマナイフ「Icon™（アイコン）」は、フレーム固定以外の固定方法として熱可塑性樹脂固定具を使用できるようになった。この機器による固定精度は、 0.12 ± 0.04 mmと十分フレーム固定に劣らない結果を示しており¹⁹⁾、ガンマナイフの分割治療への応用が今後期待されている。

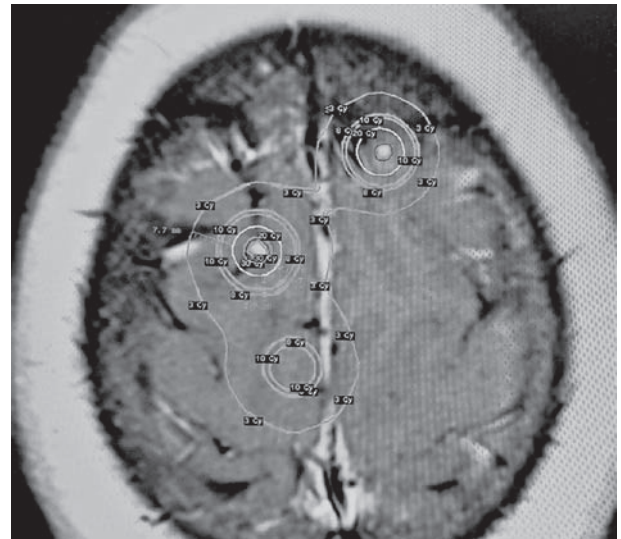


図1 ガンマナイフの線量分布
20 Gy から 3 Gy になるまでの距離 7.7 mm
20 Gy から 8 Gy になるまでの 3.7 mm

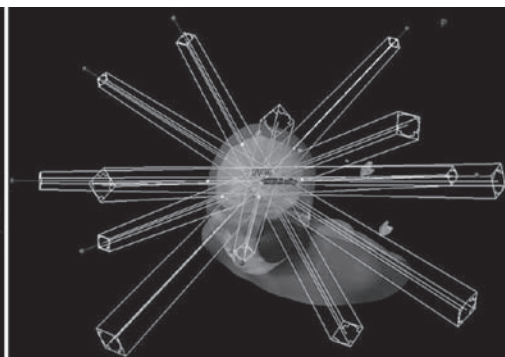
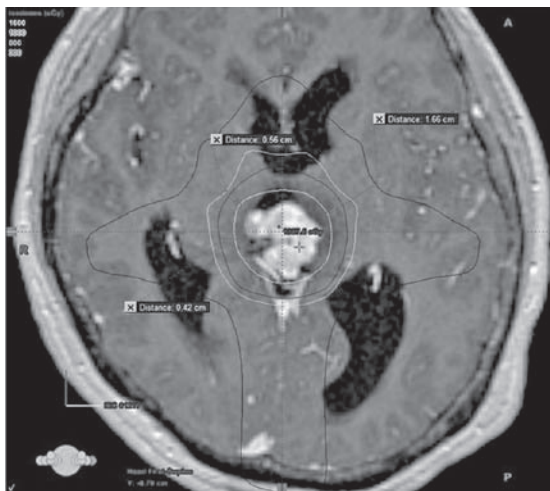


図2 リニアックナイフの線量分布
右図：照射外観図（7門照射）
左図：線量分布図
16 Gy から 3 Gy になるまでの最短距離 16.6 mm
16 Gy から 8 Gy になるまでの最短距離 5.6 mm

全脳照射と定位放射線治療の有害事象

全脳照射による急性期有害事象としてあげられるのは、頭蓋内圧亢進症状と局所神経症状の増悪である。これは照射により一時的に脳浮腫が増悪するために出現する。対症的または予防的にデキサメタゾンや浸透圧利尿薬の投与を行い、症状の状況をみて適宜漸減していく。その他、必発の症状として脱毛があげられる。可逆性のことが多く、照射終了後約3か月後に発毛し始める。また頭部正中の皮膚を中心に放射線皮膚炎が出現することもある。希に中耳炎や耳下腺炎、乳突蜂巣炎、咽頭炎が出現する。中耳炎が出現した場合は、鼓膜穿孔が遷延することがあるため、耳鼻咽喉科医に必ず放射線による有害事象である可能性を連絡し、慎重に治療を進めていただく必要がある。

全脳照射による晩期有害事象としては、照射後6か月以上経過してからの白質脳症、認知機能障害を必ず考慮しなければならない。長期の経過観察の結果、白質障害が50～90%に出現したという報告がある²⁰⁾。この白質障害が必ず認知機能障害やADL低下の原因となるわけではないが、無視できない現象であることには違いない。認知機能障害に関しては、RTOG9104において30 Gy/10分割の全脳照射を行った患者のMMSEを経時的に調査した結果、16%で治療前から既に認知機能障害が認められていたことと、1年後も66%の患者は正常範囲内であったと報告している²¹⁾。また定位放射線治療群と定位放射線治療+全脳照射群のランダム化比較試験であるJROSG99-1では、定位放射線治療単独群の方がMMSE27点以上を温存できる期間が短い傾向が示された¹⁸⁾。定位放射線治療単独群では頭蓋内腫瘍再発の頻度が高く、加療後に細やかにsurveillanceを行い適切な追加治療を行うことが重要であることを示唆している。また別の見方としては、MMSEという評価方法の感度が低いという見解もありHVLTR (Hopkins Verbal Learning Test-Revised) という非常に鋭敏な評価方法での試験も行われている。この評価方法で行った定位放射線治療単独と定位放射線治療+全脳照射を比較した臨床試験の結果では、全脳照射併用群が有意に認知機能の低下が認められたとの報告がある^{22, 23)}。しかしこの評価方法を行うには時間がかかるため普段の臨床の中に盛り込むの

は困難と考えられる。これに対して最近の流れとしては、脳の体積を放射線治療後に測定して体積が低下するかを観察するというものがあり、今後のデータ蓄積に期待されている。いずれにしても、認知機能障害には腫瘍の性状、放射線治療、化学療法、患者の年齢や周辺疾患など多数の因子が関与している可能性が示唆されているので²⁴⁾、今後も解析を進める必要がある。

定位放射線治療による急性期有害事象としては、12～24時間で誘発されるけいれん発作があげられる。特に運動野や側頭葉内側に近い部分の腫瘍で、強い脳浮腫を伴っている場合はリスクが高いため、予防的にデキサメタゾンの投与を行うことを考慮する必要がある。

定位放射線治療による晩期有害事象としては、脳壊死が重要である。治療後6～18か月に10%程度認められる。造影MRI上、造影域の増大と脳浮腫の増強が認められ、再発との鑑別が難しい。鑑別に有用とされる検査でGolden standardとなっているのはメチオニンPETである²⁵⁾。脳壊死に対する保存的な治療としてはデキサメタゾンによるコントロールが第一選択として行われるが、コントロールが困難な場合で長期予後が見込める場合は神経症状が不可逆になる前に摘出術を考慮する必要がある。また現時点においては薬事承認ではあるが、血管内皮細胞増殖因子抗体であるベバシズマブが脳浮腫の改善に有効であるとの報告もある²⁵⁾。

転移性脳腫瘍患者の予後予測

転移性脳腫瘍に対する治療方針を決定には、患者の状態や将来の生存期間、施設ごとの選択可能な治療方針を十分に把握することが重要である。特に予後がどれだけ望めるのかということは重要な因子であり、今までさまざまな検討がなされてきた。理由としては、予後が短い状況であれば6か月以降に発症しうる認知機能障害を気にすることなく目の前の症状緩和に集中でき、逆に6か月以上の予後が期待される場合は認知機能障害を気にしながら治療を選択する必要があるからである。

1997年にGasparらが発表した予後因子として、RTOG-RPA (Radiation Therapy Oncology Group-recursive partition analysis) がある²⁶⁾ (表1)。KPS (Karnofsky performance status) 70%以上、65歳未

表 1 RTOG-RPA (Recursive Partition Analysis) 分類
(文献 26 を基に作成)

RPA class	項目	生存期間 中央値
I	下記のすべてを満たす KPS score 70% 以上, 65 歳未満, 原発巣制御良好, 頭蓋外転移なし	7.1 か月
II	Class I および III 以外	4.2 か月
III	KPS score 70% 未満	2.3 か月

満, 原発巣のコントロールが良好であること, 頭蓋外転移なし, という 4 つの因子で 3 群に分類する手法である。発表後, 多くの臨床研究において検証されてきている。しかし問題点として, 原発巣による差別化がないことや転移の個数が考慮されていないこと, 新たな薬物療法の進歩に対応していないことなどが指摘されていた。2008 年に Sperduto らにより発表された GPA (graded prognostic assessment) は²⁷⁾, 年齢, KPS, 中枢神経系への転移の個数, 頭蓋外への転移の有無をリスク因子とし, 重症度によって点数化し, 合計点グループごとに生存期間を提示する方法である。これに原発巣ごとに分けて評価因子と点数の配分を見直したのが DS-GPA (diagnosis specific-graded prognostic assessment) である²⁸⁾ (表 2)。RTOG-RPA と GPA は RTOG による臨床試験の多数データを後方視的に解析したもので, 対象の多くは肺がんや乳がんからの転移性脳腫瘍に対して全脳照射を受けた患者である。そのため定位放射線治療を受けた患者の予後予測には向いていない状況があったため, 定位放射線治療を受けた患者を対象として指標を作成したのが, SIR (Score Index or Radiosurgery)²⁹⁾, BSBM (Basic Score of Brain Metastases)³⁰⁾, modified RPA³¹⁾, modified BSBM³²⁾, などである。これらは定位放射線治療の適応となりうる状態の患者が対象となっており selection bias がかかっている可能性が問題としてあげられている。髄膜播種に関しては, 多数の症例データを解析した指標はまだ存在していない。少数例の報告において生存期間の延長に寄与する因子としてあげられているのは, 乳がんであること, PS が良好であること, 現病の診断から髄膜播種の診断まで 1 年以上

経過していること, 髄注化学療法, である³³⁾。

昭和大学病院では, 全脳照射と定位放射線治療の両方を施行しているが, 後方視的にみてもこれらの予後予測のうち相関性をよく示したものは RTOG-RPA であった。全脳照射を受けた症例群と定位放射線治療を受けた症例群では定位放射線治療を受けた群の方が多いので, これまでの知見と相反する結果となっている。しかしそれぞれの因子を分解してみると, KPS との相関性が強く認められ, このことが RPA との相関に寄与しているものと思われる。

上記とは別に新たな解析方法としてあげられているのが, リンパ球好中球比とリンパ球血小板比による予後予測である。さまざまな分野において予後予測に結びついているという発表がなされており, 昭和大学病院における症例においても転移性脳腫瘍発見時におけるリンパ球好中球比やリンパ球血小板比が予後をよく反映している可能性が示唆されている。解析を進めた結果これらに意味をもたせることが出来れば, 治療選択に重要な因子となり得るので今後の研究に期待したい。

転移性脳腫瘍の評価方法

転移性脳腫瘍の評価をするにあたり, CT は参考程度として正確な状況把握には MRI を用いる。理由としては, 0.5 cm 以下の腫瘍や髄膜播種の評価には MRI でなければ難しいからである。日本医学放射線学会 / 日本放射線科専門医会による画像診断ガイドライン 2016 年版にも, 造影 MRI による画像診断を推奨している³⁴⁾。手術的定位放射線治療単独の治療を行う場合, 転移性脳腫瘍の再発リスクが全脳照射と比較して多い傾向にあるため, 可能な限り小病変を検出して治療対象とすることが重要である。そのためには, 造影剤の倍量投与と 1 ~ 3 mm 程度のより薄いスライス厚での 3D 撮影が望まれる。このことは通常の診断用造影 MRI で精査した場合と高分解能造影倍量投与 MRI で精査した場合で比較した研究において, 40% で新たな病変が発見されており, 初回の病変数が多いほど新病変の頻度も高かったという報告により推奨されている³⁵⁾。また造影効果を示さない病変も存在することがあり, その場合は拡散強調像にて明瞭化することがあるため検査項目に追加することが推奨される。神経学的診察も重要であり, 髄膜播種による髄膜刺激症状の有無

表 2 DS-GPA (非小細胞肺癌, 小細胞肺癌とも共通)²⁾ (文献 28 を基に作成)

肺 DS-GPA	GPA スコア		
	0	0.5	1
年齢 (歳)	> 60	50 ~ 60	< 50
KPS score (%)	< 70	70 ~ 80	90 ~ 100
頭蓋外転移	有	-	無
脳転移個数	> 3	2 ~ 3	1

以上の GPA score の合計 (生存期間中央値): 0 ~ 1.0 (3.0 か月), 1.5 ~ 2.0 (5.5 か月), 2.5 ~ 3.0 (9.4 か月), 3.5 ~ 4.0 (14.8 か月)

悪性黒色腫	GPA スコア		
	0	0.5	1
KPS score (%)	< 70	70 ~ 80	90 ~ 100
脳転移個数	> 3	2 ~ 3	1

以上の GPA score の合計 (生存期間中央値): 0 ~ 1.0 (3.4 か月), 1.5 ~ 2.0 (4.7 か月), 2.5 ~ 3.0 (8.8 か月), 3.5 ~ 4.0 (13.2 か月)

乳がん DS-GPA	GPA スコア				
	0	0.5	1	1.5	2
年齢 (歳)	> = 60	< 60	-	-	-
KPS score (%)	< = 50	60	70 ~ 80	90 ~ 100	-
サブタイプ	Basal	-	Luminal A	HER2	Luminal B

以上の GPA score の合計 (生存期間中央値): 0 ~ 1.0 (3.4 か月), 1.5 ~ 2.0 (7.7 か月), 2.5 ~ 3.0 (15.1 か月), 3.5 ~ 4.0 (25.3 か月)

腎がん DS-GPA	GPA スコア		
	0	0.5	1
KPS score (%)	< 70	70 ~ 80	90 ~ 100
脳転移個数	> 3	2 ~ 3	1

以上の GPA score の合計 (生存期間中央値): 0 ~ 1.0 (3.3 か月), 1.5 ~ 2.0 (7.3 か月), 2.5 ~ 3.0 (11.3 か月), 3.5 ~ 4.0 (14.8 か月)

消化器がん DS-GPA	GPA スコア				
	0	1	2	3	4
KPS score (%)	< 70	70	80	90	100

以上の GPA score の合計 (生存期間中央値): 0 ~ 1.0 (3.1 か月), 2.0 (4.4 か月), 3.0 (6.9 か月), 4.0 (13.5 か月)

や脳神経症状から転移の状況を把握する必要がある。

治療後の評価に関しては、脳浮腫の状況確認のためや局所再発、新規転移病変の検出のために、治療1か月後にMRIの撮像と神経学的診察を行い、その後は3か月ごとに評価を行う。これは特に定位放射線治療後には必要なことであり、照射時のMRIでは認められなかった1 mm以下の結節が増大したとしても治療後1か月のMRIでならば定位放射線治療が出来る大きさで検出することが可能であろう、という考えである。

昭和大学病院における転移性脳腫瘍に対する治療選択

上記内容をまとめると次のようになる。

A) 生命予後が6か月以上見込めない場合

3か月以上の生命予後が望める場合は全脳照射を勧める

3か月以上の生命予後が望めない場合はキャンサーボードなどでコンセンサスを得た上でデキサメタゾンなどの投与によって症状緩和をはかるBSCを勧める

B) 生命予後が6か月以上見込める場合

①単発転移の場合

- i. 腫瘍径が3 cm以上で開頭腫瘍摘出術が可能な場合：積極的に開頭腫瘍摘出術を勧める
- ii. 腫瘍径が3 cm以上で手術が困難な場合：線量を落として手術的定位放射線治療を行うか分割での定位放射線治療を勧める
- iii. 腫瘍径が3 cm以下の場合：定位放射線治療を勧める

②多発転移の場合

前提：多発転移の場合でも、3 cm以上の腫瘍があり開頭腫瘍摘出術による利益が大きければ積極的に手術を勧める

- i. 腫瘍数が2～4個、腫瘍最大長径が3 cm未満の場合：積極的に手術的定位放射線治療を勧める
- ii. 腫瘍数が2～4個、腫瘍最大長径が3 cm以上のものがある場合：積極的に分割での定位放射線治療を勧める
- iii. 腫瘍数が5～10個、腫瘍最大長径が3 cm未満、腫瘍総体積が15 ml以下の場合：

(ア) 長期生命予後が期待できる場合：積極的に手術的定位放射線治療を勧める

(イ) 長期生命予後が期待できない場合：積極的に全脳照射を勧めるまたは消極的に手術的定位放射線治療または分割での定位放射線治療を勧める

- iv. 腫瘍数が11個以上または腫瘍総体積が15 ml以上の場合：積極的に全脳照射を勧める(3 cm以上の腫瘍が存在する場合には追加の定位放射線治療を考慮する)

最 後 に

がん治療における治療戦略は、手術・化学療法・放射線治療の3本柱である、と言われ続けてきた。それが近年、免疫療法の台頭により、4本柱と言われるようになってきている。そのような時代において、より侵襲度の低い放射線治療は積極的に取り入れられるようになってくるだろう。しかし侵襲度が低いことがイコールより良いがん治療であるわけではないことを念頭に置く必要はある。このことを踏まえて治療方法を選択し、患者に提案し続けることがわれわれ医師の責務である。

定位放射線治療は適切に使用することで良い効果をもたらす治療方法である。しかし適切に使用しなければ逆に、患者に不利益を与えてしまうことにもなりうる。一人一人の患者の状況を考えて、治療方法を選択していくことが肝要である。

文 献

- 1) Aronson SM, Garcia JH, Aronson BE. Metastatic neoplasms of the brain: their frequency in relation to age. *Cancer*. 1964;17:558-563.
- 2) Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol*. 1978; 19:579-592.
- 3) Hojo S, Hirano A. Pathology of metastases affecting the central nervous system. In: *Takakura K, Sano K, Hojo S, eds. Metastatic tumors of the central nervous system*. Tokyo-New York: Igaku-Shoin; 1982. pp5-111.
- 4) Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HA, et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*. 2002;

- 94:2698-2705.
- 5) Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, *et al.* Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol.* 2004;22:2865-2872.
 - 6) Chamberlain MC. Leptomeningeal metastases: a review of evaluation and treatment. *J Neurooncol.* 1998;37:271-284.
 - 7) Zimm S, Wampler GL, Stablein D, *et al.* Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer.* 1981;48:384-394.
 - 8) Sause WT, Crowley J, Eyre HJ, *et al.* Whole brain irradiation and intrathecal methotrexate in the treatment of solid tumor leptomeningeal metastases: a Southwest Oncology Group study. *J Neurooncol.* 1988;6:107-112.
 - 9) Carden CP, Agarwal R, Saran F, *et al.* Eligibility of patients with brain metastases for phase I trials: time for a rethink? *Lancet Oncol.* 2008;9:1012-1017.
 - 10) Suki D, Hatiboglu MA, Patel AJ, *et al.* Comparative risk of leptomeningeal dissemination of cancer after surgery or stereotactic radiosurgery for a single supratentorial solid tumor metastasis. *Neurosurgery.* 2009;64:664-674.
 - 11) Ahn JH, Lee SH, Kim S, *et al.* Risk for leptomeningeal seeding after resection for brain metastases: implication of tumor location with mode of resection. *J Neurosurg.* 2012;116:984-993.
 - 12) Doherty MK, Korpany GJ, Tomasini P, *et al.* Treatment options for patients with brain metastases from EGFR/ALK-driven lung cancer. *Radiother Oncol.* 2017;123:195-202.
 - 13) Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, *et al.* Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomised trial. *Lancet.* 2016;388:2004-2014.
 - 14) Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, *et al.* Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic cranial irradiation overview collaborative group. *N Engl J Med.* 1999;341:476-484.
 - 15) Sperduto PW, Kased N, Roberge D, *et al.* Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol.* 2012;30:419-425.
 - 16) Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, *et al.* Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2014;15:387-395.
 - 17) Yamamoto M, Serizawa T, Higuchi Y, *et al.* A multi-institutional prospective observational study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901 study update): irradiation-related complications and long-term maintenance of mini-mental state examination scores. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99:31-40.
 - 18) Aoyama H, Shirato H, Tago M, *et al.* Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;295:2483-2491.
 - 19) AlDahlawi I, Prasad D, Podgorsak MB. Quality assurance tests for the Gamma Knife(R) Icon (TM) image guidance system. *J Appl Clin Med Phys.* 2018;19:573-579.
 - 20) Johannesen TB, Lien HH, Hole KH, *et al.* Radiological and clinical assessment of long-term brain tumour survivors after radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2003;69:169-176.
 - 21) Murray KJ, Scott C, Zachariah B, *et al.* Importance of the mini-mental status examination in the treatment of patients with brain metastases: a report from the Radiation Therapy Oncology Group protocol 91-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48:59-64.
 - 22) Chang EL, Wefel JS, Hess KR, *et al.* Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:1037-1044.
 - 23) Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, *et al.* Effect of radiosurgery alone vs radiosurgery with whole brain radiation therapy on cognitive function in patients with 1 to 3 brain metastases: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016;316:401-409.
 - 24) Khuntia D, Brown P, Li J, *et al.* Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol.* 2006;24:1295-1304.
 - 25) Furuse M, Nonoguchi N, Kuroiwa T, *et al.* A prospective, multicentre, single-arm clinical trial of bevacizumab for patients with surgically untreatable, symptomatic brain radiation necrosis. *Neurooncol Pract.* 2016;3:272-280.

- 26) Gaspar L, Scott C, Rotman M, *et al.* Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37:745-751.
- 27) Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, *et al.* A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70:510-514.
- 28) Sperduto PW, Kased N, Roberge D, *et al.* Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol.* 2012;30:419-425.
- 29) Weltman E, Salvajoli JV, Brandt RA, *et al.* Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46:1155-1161.
- 30) Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, *et al.* Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;60:218-224.
- 31) Yamamoto M, Serizawa T, Sato Y, *et al.* Validity of two recently-proposed prognostic grading indices for lung, gastro-intestinal, breast and renal cell cancer patients with radiosurgically-treated brain metastases. *J Neurooncol.* 2013;111:327-335.
- 32) Serizawa T, Higuchi Y, Nagano O, *et al.* A new grading system focusing on neurological outcomes for brain metastases treated with stereotactic radiosurgery: the modified Basic Score for Brain Metastases. *J Neurosurg.* 2014;121 Suppl:35-43.
- 33) Waki F, Ando M, Takashima A, *et al.* Prognostic factors and clinical outcomes in patients with leptomeningeal metastasis from solid tumors. *J Neurooncol.* 2009;93:205-212.
- 34) 日本医学放射線学会編. 転移性脳腫瘍の検出においてどのような画像検査を推奨するか? 画像診断ガイドライン. 2016年版. 東京: 金原出版; 2016. pp90-91.
- 35) Hanssens P, Karlsson B, Yeo TT, *et al.* Detection of brain micrometastases by high-resolution stereo-tactic magnetic resonance imaging and its impact on the timing of and risk for distant recurrences. *J Neurosurg.* 2011;115:499-504.