原 著

乳癌原発の多発脳転移に対する積極的治療

奥 田 武 司 中 川 秀 光 田 村 雅 一
 福 島 裕 治 芳 村 憲 泰

Treatment of Multiple Brain Metastases Derived from Breast Cancer

by

Takeshi Okuda, M.D., Hidemitsu Nakagawa, M.D., Masakazu Tamura, M.D.,
 Yuji Fukushima, M.D., and Noriyasu Yoshimura, M.D.

from

Department of Neurosurgery, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

We investigated the efficacy of an aggressive surgical treatment followed by subsequent radiochemotherapy for patients with multiple brain metastases derived from breast cancer. We compared 29 patients with multiple brain metastases with 15 patients with single metastasis. The means survival times (mean $\pm$ SEM) of the multiple and single groups were 295 $\pm$ 38 and 478 $\pm$ 145 days, respectively (log-rank. $p>0.5$). The present study showed that the combined treatment with recently developed chemotherapy and radiation therapy brought excellent benefits in some cases with multiple brain metastases derived from breast cancer.

(Received July 7, 2004; accepted September 19, 2004)

Key words : multiple brain metastases, breast cancer, aggressive treatment

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 14 : 138-143, 2005

はじめに

近年の乳癌治療は著しく進歩しており、多発転移病巣を有する例に対してもかなりの生存期間の延長が可能となっている²³⁾。これには分子生物学の進歩による新規抗癌剤の登場も大きく関与しており、その代表的な薬剤がハーセプチン®である。また、この抗癌剤による乳癌治療の進歩とともに、乳癌の脳転移が増加しているのも事実である。こういった新たな治療は、脳以外に存在する癌細胞に対しては有効であるが、血液脳関門が存在しないとされている脳転移巣では、体外臓器の癌における薬剤の取り込みに対してその割合は1割程度であるため、脳転移巣は十分な抗癌剤の恩恵を受けることができない。このような背景より、今後の乳癌治療は生存期間の

延長とともに、脳転移に対する治療が最終的に問題となってくることが予測される。

今回われわれは、乳癌原発の多発脳転移症例に対して脳転移の主病巣を切除し、残存病巣に放射線治療とその後の化学療法を行う積極的治療の是非を検討した。

対象と方法

1979～2003年8月の期間において、当施設における乳癌原発の多発脳転移症例中、外科的治療、すなわち開頭腫瘍摘出術を施行している29例 (Table 1) と、同様に治療した単発症例15例と比較した。手術適応は従来から当施設がとっている適応基準^{9)～11)14)15)}、すなわち原発巣を含め、その他の脳以外の系統臓器における転移巣の

大阪府立成人病センター脳神経外科〔連絡先：奥田武司，〒589-8511 大阪狭山市大野東 377-2 近畿大学医学部附属病院脳神経外科〕

Address reprint requests to: Takeshi Okuda, M.D., Department of Neurosurgery, Kinki University School of Medicine, 377-2 Ono-higashi, Osakasayama-shi, Osaka 589-8511, Japan

Table 1 Characteristics of patients with multiple brain metastases

Pt. No	Age	Number of tumors (removal tumors)	MC	Other lesions	Chemotherapy	Radiation	Survival time (days)
1	52	6 (1)	No	Lung, bone	No	WBI	321
2	61	2 (2)	No	Skin	No	WBI	43
3	37	4 (2)	No	None	Yes	No	332
4	55	2 (1)	No	Liver	No	WBI	115
5	68	4 (4)	No	None	No	WBI	219
6	52	2 (2)	Yes	None	Yes	WBI	646
7	32	10 (1)	No	None	Yes	WBI	105
8	54	2 (1)	No	Lung	Yes	WBI	178
9	59	3 (1)	Yes	None	Yes	WBI	394
10	36	11 (2)	No	Lung, bone	Yes	WBI	100
11	60	9 (4)	No	Lung, lymph node	Yes	WBI	354
12	53	8 (3)	Yes	None	No	WBI	303
13	56	6 (1)	No	Lung, bone	No	SRS	482
14	51	2 (2)	No	Lung, liver	Yes	WBI	262
15	46	5 (4)	Yes	Lung	Yes	WBI	23
16	41	27 (2)	No	Lung	Yes	WBI	425
17	65	8 (3)	No	Bone, skin	Yes	WBI	Unknown
18	68	2 (1)	No	Liver	Yes	SRS	278
19	58	6 (1)	No	Bone	Yes	WBI	334
20	63	2 (1)	No	Lymph node	Yes	WBI	119
21	37	9 (4)	No	None	Yes	WBI	576 (alive)
22	53	8 (4)	No	None	Yes	WBI	534 (alive)
23	54	5 (2)	No	Lung, liver, bone	Yes	WBI	96
24	43	2 (2)	No	Lung	Yes	WBI	329 (alive)
25	68	3 (1)	No	Chest wall, lung	Yes	WBI	103
26	56	2 (2)	No	Lung	Yes	WBI	162
27	46	33 (1)	No	Bone	Yes	WBI	230 (alive)
28	54	6 (1)	No	Liver, bone	Yes	WBI	228 (alive)
29	47	11 (2)	No	Bone	Yes	WBI	141 (alive)

MC: meningeal carcinomatosis

SRS: stereotactic radiosurgery

WBI: whole brain irradiation

状態が比較的安定しており、全身麻酔に十分耐えうる事が可能と判断された場合を適応とし、また脳転移により今後、近日中に脳ヘルニアを発症する可能性が高く、これが手術により救命可能であり、少なくとも2~3カ月以上の有意義な生存期間の延長が得られると判断した場合も手術対象とした。この場合、腫瘍径が2.5 cm以上、周辺浮腫が高度であり、このため神経症状を含め全身状態に悪影響を及ぼしていると考えられる腫瘍を最大4カ所まで摘出した。

手術は摘出対象が複数の場合でも、複数開頭にて一期的に摘出した。嚢胞性病変の場合は、摘出後の腫瘍残存と腫瘍内容液の漏れによる内容液中の癌細胞による播種の惹起が問題であるために、摘出前に嚢胞内容を完全吸引し、嚢胞内に綿花片などを挿入してsolidな形に再形成後、一塊として摘出するようにした¹⁰⁾。

放射線治療については、全脳照射(WBI)とstereotactic radiosurgery(SRS)がある。全脳照射は主に2~3 Gy/dayで、総線量は30~50 Gyであった。SRSについては辺縁線量が18~20 Gyで行い、その適応は腫瘍径2.5 cm以

下、同一部位にて摘出不可能または脳深部病変に対して照射を行った。またSRSと全脳照射の両者の併用例もある。

化学療法については、performance status (PS) がある程度保たれている症例では、積極的に施行した。主な使用薬剤はcisplatin, etoposide, taxol, tegafur-uracil, 抗エストロゲン剤のtamoxifen, trastuzumab等であった。また、neuro-axisに沿って多彩な神経症状を呈し、髄液細胞診で陽性を示す癌性髄膜炎に対しても、積極的に髄腔内化学療法を行った。髄腔内投与薬剤としてはmethotrexate (MTX), cytosine arabinoside (Ara-C) 以外にfluorouracil (5-FU) の中間代謝物質であり、フッ化ピリミジン系抗癌剤である5-fluoro-2'-deoxyuridine (FdUrd)¹⁷⁾による治療も行った。

生存期間の比較には、脳転移病巣の手術日より死亡まで、あるいは2003年8月31日の時点までの生存期間をKaplan Meier法で求め、log-rank testで有意差を判定した。

Table 2 Study populations and survival differences time between single and multiple brain metastases

No statistically significant difference was confirmed between the 2 groups ($p>0.5$).

	S	M
No. of cases	15	29
Age (years)		
mean	52.1	52.6
range	32~67	32~68
Interval from treatment of breast cancer to brain surgery (months)	51.5	47.9
chemotherapy	Yes: 6 No: 9	Yes: 23 No: 6
radiation	Yes: 9 No: 6	Yes: 28 No: 1
Survival time (mean±SEM, days)	478±145	295±38
Log-rank, p	0.592	

S: simple metastasis M: multiple metastases

結 果

単発例、多発例の各項目での比較を Table 2 に示した。平均生存日数 (mean±SEM) で比較すると、多発例 295±38 日、単発例 478±145 日であり、単発例で延長していたが統計学的有意差には至らなかった ($p>0.5$)。累積生存曲線 (Fig. 1) では、1 年前後では単発例、多発例ともに有意差は認めず、2 年以上の長期生存期間においては単発症例で有意に延長していた。また、単発例中、2 年以上の生存期間を示した例は 15 例中 4 例 (2 年 5 カ月、2 年 6 カ月、4 年 2 カ月、5 年 5 カ月) であり、これらの長期生存例が単発例の平均生存期間を延長させたものと考えられた。1 年生存率での比較では、単発例 26.7%、多発例では 20.7%と有意差は認めなかった。多発例において生存は 6 例であるが、これらはすべて 2001 年以降の症例であった (Table 1)。この中で経過良好な 1 例を示す。

【症例】

患 者: 47 歳, 女性 (症例 27)

臨床経過: 入院時の PS (Karnofsky score) は 40%, 頭蓋内圧亢進によりベッド臥床状態であった。MRI では計 33 カ所の多発脳転移を認めた (Fig. 2A)。他病巣としては癌性心膜炎、骨転移が認められたが、化学療法の継続にてコントロールされていた。小脳転移巣に対して開頭腫瘍摘出術を行い、術後放射線治療として全脳照射 (30 Gy) を行った。残存腫瘍は十分にコントロールされ (Fig. 2B), 退院後も原発腫瘍科にて定期的に化学療法 (ハー

Fig. 1 Survival times of patients with single and multiple brain metastases

セプチン®)を継続することが可能となった。現在も PS100%を維持しながら外来通院中である。

考 察

乳癌は初経年齢の早期化、晩婚化と初産年齢の高齢化などを背景にして今後も増加が予測されている²³⁾。また、乳癌の生存率は肺癌、胃癌などと比較して良好であり、その背景には乳癌自体の特性もあるが、特に治療面において乳癌医療が技術的に大きく飛躍してきたためであるといえる。われわれ脳神経外科医が直接乳癌診療に関わる機会は少ないが、転移性脳腫瘍の原発部位としては高頻度な癌である。脳腫瘍全国統計調査報告第 11 巻²²⁾によれば、転移性脳腫瘍の原発巣として、肺癌 (52.3%) が最も多く、第 2 位に乳癌 (8.9%) が挙げられる。以下、腎癌 (5.4%)、胃癌 (5.2%)、大腸癌 (5.2%) と続く。

現在の乳癌診療の進歩は抗癌剤の発展によるところが大きく、脳以外の全身に広がった多発転移病巣を有する例においても、生命予後を改善させている。しかし、脳転移症例の最終的な生命予後に関しては、抗癌剤の恩恵を受けにくい脳転移巣のコントロールが重要因子となってくる。特に乳癌原発の場合は、多発脳転移症例であっても、積極的治療にて比較的長期生存を得ることも可能である⁵⁾。

当施設における手術適応は前述の通りであるが、一般的には絶対的な条件はなく、各施設に適応は委ねられている。適応条件の中でも、最も重要視されているのは脳以外の病巣における生命予後であり、一般的には 6 カ月以上とされている。当施設では手術により有意義な useful life の獲得が可能と判断される場合は、これ以上に短い生命予後と考えられる場合でも適応としている^{9)~11)14)15)}。なぜなら有意義な useful life の獲得、すな

Fig. 2 Thirty-three tumors demonstrated on gadolinium enhanced MRI

A : before treatment were decreased to only a few tumors 6 months

B : after treatment with surgery plus chemoradiotherapy

わち早期症状改善に伴う PS の向上は、術後の全身化学療法への適応を広める可能性があるからである。摘出腫瘍径に関しては、当施設では定位放射線治療の適応外である直径 2.5 cm 以上を摘出対象としているが、同様に多発例に手術治療を行っている Schackert ら¹⁹⁾は、3.0 cm 以上の病変は積極的に手術対象にすべきと報告しており、これに加えて biological age を重要条件に挙げている。岩井ら⁷⁾も同様に 3.0 cm 以上を目安に手術適応としている。

当施設では最大 3 カ所までの複数開頭を行っているが、同様に多発脳転移 56 例（乳癌 11 例）に対して積極的に外科的治療を導入し、良好な成績を残している Bindel ら²⁾の報告では、多発病変をすべて摘出できた場合、単発例と比較して生存期間に有意差を認めなかったとしている。また、複数開頭例での合併症は 45 例中 3 例（7%）と報告しており、その内訳は 2 例が術後出血、1 例が pseudomeningocele であり、致死的な合併症はなかったとしている。当施設においても、複数開頭におけ

る合併症は皆無であった。また、生存期間においては、単発例に長い平均生存期間が認められたが、最近 2 年間の多発例には長期生存例が増加してきており、この背景には後述の新規抗癌剤の関与が考えられた。腫瘍摘出時における注意点としては、当施設では en block による摘出を最も重視し、かつ腫瘍表面をできるだけ操作しないように、周辺脳も含めて摘出することを基本としている。これは後述の癌性髄膜炎と摘出巣での再発予防のためでもある。

近年の転移性脳腫瘍の治療には、ガンマナイフを含む定位放射線治療が確立された 1 つの治療手段となっている²⁴⁾。Schoegg ら²⁰⁾の報告によれば、多発脳転移症例 97 例（乳癌原発 18 例）に対して定位放射線治療（ガンマナイフ）を施行した結果、局所コントロール率は 94%、また照射 4 週間での症状改善率は 70% 以上と非常に良好な結果であった。一方、Maor ら⁸⁾も同様に 84 例の転移性脳腫瘍に対して定位放射線治療を施行しているが、この結果、46% に再発を認めたと報告している。この内

訳は照射部位での再発は 13%であるが、約半数は他部位に再発、10%は照射部位、他部位の両方に再発を認めたとしている。また、芹澤ら²¹⁾は肺癌原発の脳転移症例に対して、従来では全脳照射の適応である小細胞癌 (small cell lung carcinoma; SCLC) 例に、全脳照射を用いないガンマナイフ単独治療による、1 年の腫瘍制御率は SCLC 95% (Non-SCLC 97%) と良好な成績を報告している。しかし、これは肺癌が本来、放射線感受性の低い (SCLC を除く) 腫瘍であり、このため全脳照射によってもたらされる恩恵が少ないことを前提としているが、乳癌の場合は、一般に高い放射線感受性を有する腫瘍であり、また癌性髄膜炎を合併しやすい原発巣の 1 つでもあるため、乳癌原発例に対しては全脳照射を優先すべきであると考えている。当施設では、脳転移例に対する全脳照射は 1 回 3 Gy を 10 日間、計 30 Gy を基本としている。乳癌原発症例ではその良好な感受性の観点から総線量は 30~40 Gy、1 回線量も 2~3 Gy の間で、個々の症例 (PS や年齢、脳萎縮の程度を考慮して) に応じて調節している。また、経過中に発生する脳萎縮や遅発性放射線誘発痴呆などの問題に関しては¹⁾、1 回線量を 2 Gy として 20 日間、計 40 Gy の照射コースがより防止できるとの報告もある⁴⁾。

脳転移はいうまでもなく血行性転移であり、明らかな脳以外の他病巣が存在しない場合でも癌細胞が全身に不顕性に存在する可能性がある。このため、術後の後療法の一つとして、cisplatin 等を中心とした全身化学療法を導入し、乳癌以外の原発癌においても好成績を示している^{9)~11)13)15)16)}。乳癌の化学療法に関しては、この 2 年間で大きく進歩しており、これには固形癌において初めて成功した分子標的薬剤であるハーセプチン[®]の登場によるところが大きい。ハーセプチン[®]⁶⁾は、1990 年に米国が開発した Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2 (HER2) 受容体に対するモノクローナル抗体である。臨床的には HER2 受容体を有する再発乳癌に投与されている。しかし、単剤投与での奏効率は 15%と決して高くなく³⁾¹⁸⁾、現在、paclitaxel (PTX) 等との併用が臨床研究されているところである。こういった乳癌治療の事情により、ハーセプチン[®]自体は副作用も少なく使用しやすいが、実際は他薬剤との併用が望ましく、このため十分な化学療法を導入するためには、やはり脳転移巣の治療を積極的に行うことにより、PS の改善を図ることが必要であることは明らかである。

癌性髄膜炎合併例は原則的には手術適応外であり、予後も非常に悪く、また末期には高度の頭痛、neuro-axis に沿った多彩な神経症状と四肢の運動、知覚障害を招く

ため ADL の低下が著しい。しかし、早期に発見された例では積極的に髄腔内化学療法を導入することにより、有意義な useful life の延長を図ることが可能である。一般的な治療としては、全脳照射に加えて Ommaya reservoir からの MTX や Ara-C などの髄腔内投与が行われている¹²⁾。しかし、MTX による治療は、投与時の不快感や痙攣、遅発性神経毒性などの発生があり、また全脳照射との併用によって高度の脳萎縮を経験することもあり、このため MTX 投与にて癌性髄膜炎は抑制されても、さらに ADL が低下する恐れも高い。また、もともと MTX 耐性を引き起こしやすいことや MTX に抵抗性のこともあり、実際のところ、効果が期待できない例もある。

われわれの施設では、これらの薬剤に替わるものとして、前述の FdUrd を使用し良好な結果を得ている¹⁷⁾。入院中の bolus infusion、あるいはきわめて神経毒性が少ない点から簡易ポンプシステムによる持続髄腔内化学療法を施行して、週 1 回の外来通院を可能としている。現在のところは MTX と比較してもその副作用は少なく、今後、さらに期待できうるものと考えられる。

今回の検討では、多発脳転移例であっても乳癌原発の場合は積極的治療を導入することにより、その進歩した化学療法、良好な放射線感受性によって十分な生存期間延長が期待されると判断された。

文 献

- 1) 浅井昭雄, 松谷雅生, 高倉公朋: 脳腫瘍放射線治療後の亜急性障害としての脳萎縮と痴呆. 癌臨 33: 753-761, 1987.
- 2) Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ: Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 79: 210-216, 1993.
- 3) Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Lieberman G, Slamon DJ: Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 17: 2639-2648, 1999.
- 4) DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB: Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology* 39: 789-796, 1989.
- 5) Hall WA, Djalilian HR, Nussbaum ES, Cho² KH: Long-term survival with metastatic cancer to the brain. *Medical oncology* 17: 279-286, 2000.
- 6) 伊藤良則: 乳癌に対するハーセプチン[®]療法を中心とした治療. *Current Therapy* 20: 58-62, 2001.
- 7) 岩井謙育, 山中一浩: Radiosurgery 時代の転移性脳腫瘍に対する外科治療の役割. 脳外誌 12: 343-349, 2003.
- 8) Maor MH, Dubey P, Tucker SL, Shiu AS, Mathur BN, Sawaya R, Lang FF, Hassenbusch SJ: Stereotactic radiosurgery for brain metastases: Result and prognostic factors. *Int J Cancer (Radiat Oncol Invest)* 90: 157-162,

- 2000.
- 9) 中川秀光, 木村恵春, 久保重喜, 早川 徹: 転移性脳腫瘍症例の予後因子—術後1年生存ならびに5年生存例の検討より, 成人病 **30**: 135-143, 1990.
 - 10) 中川秀光, 木村恵春, 中島義和, 泉本修一, 早川 徹: 脳実質内転移性腫瘍の摘出例における検討—主に予後を左右する因子について: Median Survival Time の面より, 脳外 **20**: 115-121, 1992.
 - 11) Nakagawa H, Kimura S, Kubo S, Fujita T, Tsuruzono K, Hayakawa T: Prognostic Factors in Patients Surviving for More Than 1 or 5 Years After Removal of Metastatic Brain Tumors. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **32**: 947-951, 1992.
 - 12) Nakagawa H, Murasawa A, Kubo S, Nakajima S, Nakajima Y, Izumoto S, Hayakawa T: Diagnosis and treatment of patients with meningeal carcinomatosis. *J Neurooncol* **13**: 81-89, 1992.
 - 13) Nakagawa H, Miyawaki Y, Fujita T, Kubo S, Tokiyoshi K, Tsuruzono K, Kodama K, Higashiyama M, Doi O, Hayakawa T: Surgical treatment of brain metastases of lung cancer: Retrospective analysis of 89 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **57**: 950-956, 1994.
 - 14) 中川秀光, 前田暢彦, 山田正信, 森内秀祐, 岩月幸一, 小山博記: 乳癌の脳・髄膜転移の診断と治療, 乳癌の臨 **11**: 32-41, 1996.
 - 15) 中川秀光, 早川 徹: 転移性脳腫瘍の診断と治療, 癌と化学療法 **23**: 1235-1247, 1996.
 - 16) 中川秀光, 萩原 靖, 山田正信, 森内秀祐, 岩月幸一, 中村慎一郎, 宝来 威: 肺癌よりの転移性脳腫瘍の治療方針について: Performance status の推移よりの検討, 脳外 **25**: 117-122, 1997.
 - 17) Nakagawa H, Yamada M, Maeda N, Iwatsuki K, Hirayama A, Ikenaka K: Clinical trial of intrathecal administration of 5-fluoro-2'-deoxyuridine for treatment of meningeal dissemination of malignant tumors. *J Neurooncol* **45**: 175-183, 1999.
 - 18) 佐伯俊昭, 高嶋成光: 標準的乳がん化学療法, 最新医学 **56**: 1359-1380, 2001.
 - 19) Schackert G, Steinmetz A, Meier U, Sobottka SB: Surgical management of single and multiple brain metastases: Results of a retrospective study. *Onkologie* **24**: 246-255, 2001.
 - 20) Schoeggel A, Kitz K, Ertl A, Reddy M, Bavinszki G, Schneider B: Prognostic factor analysis for multiple brain metastases after gamma knife radiosurgery: Results in 97 patients. *J Neurooncol* **42**: 169-175, 1999.
 - 21) 芹澤 徹, 小野純一, 佐藤真人, 松田信二, 三澤園子, 小瀧 勝, 平井伸治, 井内俊彦, 樋口佳則, 佐伯直勝, 山浦 晶: 小細胞肺癌脳転移に対するガンマナイフ単独治療成績—非小細胞肺癌脳転移との比較, 定位的放射線治療 **7**: 73-80, 2003.
 - 22) The Committee of Brain Tumor Registry of Japan: Report of brain tumor registry Japan (1969-1996). 11th edition. *Neurologia medico-Chirurgica* **43** (Suppl): 2003.
 - 23) 津熊秀明, 味木和喜子, 大島 明: 増加を続ける乳癌, 小山博記, 霞富士雄 (監): 乳癌の最新医療, 東京, 先端医療技術研究所, 2003, pp.352-357.
 - 24) Petrovich Z, Yu C, Giannotta SL, Day SO, Apuzzo MLJ: Survival and pattern of failure in brain metastasis treated with stereotactic gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* **97**: 499-506, 2002.

要 旨

乳癌原発の多発脳転移に対する積極的治療

奥田 武司 中川 秀光 田村 雅一 福島 裕治 芳村 憲泰

今回, われわれは乳癌原発の多発脳転移症例に対して外科的治療を行い, その後の放射線化学療法を加えた積極的治療の有用性を検討した. 多発脳転移症例 29 例に対して, 同様に治療した単発例 15 例と比較検討した.

結果は, 平均生存日数 (mean±SEM) で比較すると, 多発例 295±38 日, 単発例 478±145 日であり, 単発例に長い生存期間が得られたが, 統計学的には有意差を認めなかった (Logrank. $p=0.592$).

今回の検討では, 乳癌原発例において多発脳転移症例であっても, 積極的治療, すなわち外科的摘出に加えて進歩した化学療法, 良好な放射線感受性により, 好結果をもたらす例もあることを示した.

脳外誌 **14**: 138-143, 2005