原著

転移性脳腫瘍に対する術中照射療法の治療成績

林 明 宗 久 間 祥 多 北 村 達 夫*
山 下 浩 介* 荻 野 伊知朗*

Intraoperative Radiotherapy for Metastatic Brain Tumors

by

Akimune Hayashi, M.D., Yoshikazu Kyuma, M.D., Tatsuo Kitamura, M.D.*,
Kosuke Yamashita, M.D.*, and Ichiro Ogino, M.D.*

from

Department of Neurosurgery and *Second Department of Radiology,
Kanagawa Cancer Center

In a retrospective study of patients who underwent metastatic brain tumor surgery, we have evaluated the efficacy of intraoperative radiotherapy (IOR) for the prevention of a local recurrence. This study consisted of 78 cases with a metastatic brain tumor that were surgically treated between 1986 to 1992. These cases were classified into three groups : patients who underwent surgery without radiotherapy (S : 36 cases), patients who underwent surgery and post-operative conventional radiotherapy (S+R : 27 cases), patients who underwent surgery with IOR (S+IOR : 15 cases).

Of the 78 cases, 77 involved a total resection, and the remaining case involved a subtotal resection. In the S+R group, a total dose of 40-56.5 Gy (mean 45.6 Gy) was delivered by using a 10 MeV linear accelerator. In the S+IOR group, a total dose of 20-25 Gy was delivered by using a betatron. The IOR cone diameter was adjusted to include a 5 mm perimeter of normal brain tissue, and the 80% isodose line was set to penetrate 5-10 mm below the deepest aspect of the tumor.

Our analysis revealed that the respective overall local relapsing-free rates for the S, S+R and S+IOR groups were : 46.2%, 88.0%, and 79.9% at 6 months ; and 36.4%, 70.7%, and 79.9% at 12 months. For the lung cancer cases, the respective values were as follows : 37.5%, 82.6%, and 84.6% at 6 months ; 30.2%, 67.6%, and 84.6% at 12 months. Further, no significant differences were seen in local recurrence rates between the S+R and the S+IOR groups. The mean number of hospitalization days in all 3 groups were : 43.0 days, 75.9 days, and 37.4 days, respectively. Thus, the number of hospitalization days in the S+IOR group was half that of the S+R group.

Based on these findings, it appears that IOR treatment resulted in as good localized tumor control as is achieved by conventional radiotherapy and that the number of days of hospitalization is shortened. These findings thus confirm that IOR therapy contributes to improving the quality of life of metastatic brain tumor patients.

(Received July 1, 1994 ; accepted August 30, 1995)

Key words : intraoperative radiotherapy, metastatic brain tumor

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 5 : 25-28, 1995

はじめに

転移性脳腫瘍摘出術後に行われる放射線療法が局所再

発防止に対して有効であることは広く知られており、分割照射法が通常採用されている。しかしながら、通常の分割照射法においても、患者は少なからず肉体的・精神

神奈川県立がんセンター脳神経外科／〒241 横浜市旭区中尾町54-2〔連絡先：林 明宗〕

Address reprint requests to : Akimune Hayashi, M.D., Department of Neurosurgery, 54-2 Nakao-Cho, Asahi-Ku, Yokohama-Shi, Kanagawa 241, Japan

*同放射線第2科

Fig. 1 Schematic view of the intraoperative radiotherapy

的苦痛を受ける。さらに結果として担癌患者に残された貴重な時間を長期の入院治療によって束縛してしまうことになる。したがって、これらの諸点を軽減させる方が検討されれば、すでに進行期にある転移性脳腫瘍患者の生活の質 (quality of life ; QOL) を向上させることが期待できる。今回われわれは、これまでおもに悪性神経膠腫に対して行われてきた術中照射法^{1)~4)}に注目し、表在性の転移性脳腫瘍摘出術後の局所再発防止に対する効果を通常の分割照射法と比較し、QOL への寄与について検討した。

症例と方法

1986~1992 年の 7 年間に経験した転移性脳腫瘍摘出手術 78 例を対象とした。これらを病巣局所に対して選択した放射線療法に従って手術単独群、術後照射群、術中照射群の 3 群に分類し、各群の局所再発抑制効果について検討した。局所再発の有無は、画像診断で判定した。術後の局所再発抑制効果は、手術施行日を起点とした relapsing-free rate を Kaplan-Meier 法で 12 カ月間にわたって表示して評価した。有意差検定には logrank test を使用した。さらに各群における入院期間の短縮度も求めた。

術後照射はリニアック 10 MeV X線によって行われ、原則として 1 回線量 2 Gy、週 5 回、合計線量 50 Gy を目標として、全脳もしくは局所照射で行った。術中照射はベータトロン(島津製作所)を使用した。手術室はベータトロン照射室内にあらかじめ設置されている。術中照射法は Goldson ら¹⁾、松谷ら²⁾³⁾の方法に準じた。まず止血された腫瘍摘出腔内を生理食塩水に浸した綿片にて充

Table 1 A summary of the 78 metastatic brain tumor cases

	S	S+R	S+IOR
Age	27-82	27-73	42-73
(mean)	(62.9)	(56.3)	(56.5)
M/F	17/19	15/12	10/5
Cases	36	27	15
lung carcinoma	24	18	13
breast carcinoma	3	6	0
others	9	3	2
Follow-up period (months)	1.5-28	1.5-36	6-30
(mean)	(10.3)	(14.7)	(16.5)
Hospitalized period (days)	11-345	28-158	9-62
(mean)	(43.0)	(75.9)	(37.4)

S : surgery R : post-operative radiotherapy
IOR : intraoperative radiotherapy

填し、摘出腔の形状を照射筒に合うように整えた。術中照射範囲は、腫瘍摘出腔壁周囲の脳組織を少なくとも 5 mm の厚さまで含む大きさを照射径とし、腫瘍摘出腔底より 5~10 mm の深さまでを照射深度 (80%等線量域) とした (Fig. 1)。照射線量は腫瘍の組織型によって 20~25 Gy の範囲に設定した。術中照射群では術後の追加照射は原則として行わなかった。

結果

対象症例 78 例の内訳を Table 1 に示した。手術摘出度は、1 例が亜全摘で終わっている以外はすべて肉眼的全摘出がなされた。対象とした転移性脳腫瘍の最大径は 5 cm であった。各群の内訳 (経過観察期間) は、手術単独群 36 例 (1.5~28 カ月、平均 10.3 カ月)、術後照射群 27 例 (1.5~36 カ月、平均 14.7 カ月)、術中照射群 15 例 (6~30 カ月、平均 16.5 カ月) であった。疾患別では肺癌が 55 例で最も多く、乳癌が 9 例であった。術後照射は線量 40~56.5 Gy (平均 45.6 Gy) の分割照射が行われた。

全症例に対する手術単独群、術後照射群、術中照射群の局所再発抑制率 (relapsing-free rate) は、それぞれ 6 カ月で 46.2%, 88.0%, 79.9%, 12 カ月で 36.4%, 70.7%, 79.9% であった (Fig. 2)。脳転移の頻度が最も高い肺癌に限ってみると、6 カ月で 37.5%, 82.6%, 84.6%, 12 カ月で 30.2%, 67.6%, 84.6% であった (Fig. 3)。手術単独群と放射線併用群の relapsing-free rate を比較すると、放射線治療の局所再発防止効果が再確認された。さらに術後照射群と術中照射群の relapsing-free rate を比較すると、全症例についても、肺癌に限っていても局所再発防止効果に有意差は認められなかった。入

Fig. 2 The overall relapsing-free rate based on the treatment group

A tick (|) indicates no local recurrence due to death.

院期間(平均)はおおの 11~345 日(43.0 日), 28~158 日(75.9 日), 9~62 日(37.4 日)であり, 術中照射群の入院期間は大幅に短縮された (Table 1).

術中照射法に伴う術後合併症は, 手術創の皮膚感染が 1 例に認められたのみで, 重篤なものは認めなかった. 長期の経過観察が可能であった症例においては, 放射線壊死の発生が 3 例に認められた. 1 例は経過観察によって再発を否定することによって診断し, 他の 2 例は再手術によって病理診断が確定した. 経過を観察した 1 例と手術を行った 1 例に対して, 放射線壊死と腫瘍局所再発との鑑別を目的とした Thallium-201 single-photon emission computed tomography (^{201}Tl SPECT) を施行したが, 両者の鑑別は困難であった.

考 察

転移性脳腫瘍術後の局所再発防止を目的として, 放射線治療が広く行われている. しかし, すでに脳転移といった癌の進行期にある担癌患者の QOL の向上を考慮すると, 放射線治療の合併症の緩和や治療期間の短縮など, 改善すべき問題がまだ多く残されている.

術後放射線照射を通常の分割照射法 (2 Gy/day $\times$ 25 fraction) で行うならば, 手術に要する期間も含めると, 少なくとも約 2 カ月の治療期間が必要である. さらに, 放射線照射に伴う宿酔症状や, 脱毛, 放射線皮膚炎などが合併してくると, 治療期間はさらに延長してしまう可能性がある. 一方, 治療期間の短縮を図るために, 3 Gy/day $\times$ 10 fraction, 約 2 週間の治療計画が採用されることもあるが, 放射線治療に伴う苦痛が増強し, 結局入院期間の短縮が図れなくなってしまうことも少なくない. これは担癌患者の入院生活そのものの質にもかかわってくる大きな問題である.

Fig. 3 The relapsing-free rate of the lung cancer cases based on the treatment group

A tick (|) indicates no local recurrence due to death.

局所再発率が通常の術後照射法と同等で, 合併症も少なく, 入院期間の大幅な短縮が図れる可能性のある放射線治療法として, われわれは術中照射法に注目した. 術中照射法の利点としては, ①放射線照射が術中の照射 1 回のみで済むため, 治療期間の短縮が図れる, ②直視下で照射野を確認し, 照射する電子線のエネルギーを適切に選択して, 有効な照射野を腫瘍摘出腔壁から一定の厚さの範囲に局限することができるため, 正常脳組織が受ける放射線障害が少なく, 晩期の放射線脳障害を起こしにくい, などがあげられている.

術中照射群と術後照射群との腫瘍局所再発率を比較してみると, 今回の検討では, 全症例においても, また原疾患を肺癌症例に限定してみても, あきらかな有意差は認められず, 少なくとも術後 1 年間は両群の局所再発防止効果に差はないものと判断した. また, 術中照射群の術後合併症に重篤なものは認められず, 平均入院期間も術中照射群は術後照射群と比較して約半分と大幅に短縮された. これらの結果はわれわれの当初の期待に合致するものであった.

さらに, 周囲の正常脳組織に与える放射線障害が少ないという術中照射法の利点によって, すでに他の放射線治療の既往がある症例に対しても本法の応用が可能となったり, あるいは術中照射治療後に新たに他の部位に転移が生じてしまった場合にも, 再度の放射線治療が可能となる余地が出てきた. これは担癌患者にとって, 将来の再発に対する治療法がまだ残されているということを意味し, 将来に希望を与えるもので, その精神衛生面に好影響を与え得るものと考えられる. また, 術中照射法において入院期間を大幅に短縮できたことは, 担癌患者が有意義な生活を過ごせる機会が増加し得たものと考えられた. 以上の点からみて, 術中照射法は術後の分割照射法と同等の治療効果を有し, 担癌患者の QOL の向

上に大きく寄与するものであると判断した。

では、術中照射の適応となる腫瘍の大きさと適切な照射野の設定、ならびに照射線量はいかなるものであろうか。術中照射法がこれまで対象にしてきた主な疾患は悪性神経膠腫、特に膠芽腫である。浸潤性の高い悪性神経膠腫に関しては、かなりの大きさの照射野を設定する必要があると考えられ、松谷ら²⁾³⁾、Sakai ら⁴⁾は摘出腔表面からの深さ（照射深度）を 2 cm 前後の厚さに設定することを一応の指標としている。しかし、広範な浸潤性増殖像を呈する悪性神経膠腫と異なり、転移性脳腫瘍の浸潤性は低く⁷⁾、限局した成長様式をとるため、2 cm の厚さの照射深度は必要ないと考えられた。しかし、照射深度が摘出腔表面からあまり浅いと、腫瘍残存部が照射野からはずれてしまう恐れが生じるため、われわれは 5 mm の厚さを適当として採用した。

治療対象とした腫瘍の大きさは、今回の検討においては最大径 5 cm であった。膠芽腫では腫瘍浸潤域も含んだ病巣の大きさを問題とするため、術前の腫瘍最大径が松谷ら²⁾は 3 cm 以下、坂井ら⁵⁾は 5 cm 以下が望ましいと報告している。転移性脳腫瘍においては、腫瘍浸潤域を幅広くとる必要が少ないため、通常の手術対象となる大きさの浅在性の転移性脳腫瘍に対しては、適合する照射筒があればほとんどの症例が術中照射法の対象になり得ると考えられた。

照射線量に関しては、術中照射法は高線量率照射法であるため、通常の分割照射法の線量に換算して比較する必要がある。gamma knife に代表される高線量率照射法

による生物学的効果は、通常の分割照射法による生物学的効果のおおよそ 2～3 倍と推測されている⁶⁾。また、術中照射後の脳浮腫などの合併症を予防するためには、照射線量は 20～30 Gy 以下に抑えることが望ましいとも報告されている^{2)～4)}。したがって、われわれは原疾患の組織型を参考にして、分割照射法で 40～50 Gy に相当する線量を目標値とし、20～25 Gy の範囲で照射する方針をとっている。

文 献

- 1) Goldson AL, Streeter OE, Ashayeri E, Collier-Manning J, Barber JB, Fan KJ : Intraoperative radiotherapy for intracranial malignancies : A pilot study. *Cancer* 54 : 2807-2813, 1984.
- 2) 松谷雅生, 中村 治, 浅井昭雄, 田中秀樹, 松田忠義, 田中良明 : 脳腫瘍—Glioblastoma に対する術中照射法. *最新医学* 41 : 1506-1513, 1986.
- 3) 松谷雅生 : 神経膠芽腫 (glioblastoma) の術中照射療法. *医学のあゆみ* 150 : 967-971, 1989.
- 4) Sakai N, Yamada H, Andoh T, Hirata T, Nishimura Y, Miwa Y, Shimizu K, Yanagawa S : Intra-operative radiation therapy for malignant glioma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 31 : 702-707, 1991.
- 5) 坂井 昇, 山田 弘, 安藤 隆, 高田光昭, 平田俊文, 船越 孝, 土井偉誉, 柳川繁雄 : Malignant glioma に対する術中照射療法の検討. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 29 : 312-318, 1989.
- 6) 高橋正治 : 術中照射療法について. *癌と化学療法* 13 (Part I) : 922-930, 1986.
- 7) Takakura K, Sano K, Hojo S, Hirano A : *Metastatic Tumors of the Central Nervous System*. Tokyo, Igaku-shoin, 1982, pp. 36-54.

要 旨

転移性脳腫瘍に対する術中照射療法の治療成績

林 明宗 久間 祥多 北村 達夫 山下 浩介
荻野伊知朗

転移性脳腫瘍手術における術中照射法の局所再発防止効果を検討した。1986～1992年に経験した78例の転移性脳腫瘍手術症例を手術単独群、術後照射群、術中照射群の3群に分類した。各群の局所再発抑制率は、それぞれ6カ月後で46.2%, 88.0%, 79.9%, 12カ月で36.4%, 70.7%, 79.9%, 肺癌のみでは6カ月後で37.5%, 82.6%, 84.6%, 12カ月で30.2%, 67.6%, 84.6%であり、術後照射群と術中照射群の間に有意差を認めなかった。また各群の平均入院期間はそれぞれ43.0日, 75.9日, 37.4日で、術中照射は入院期間を短縮した。以上により、術中照射法の局所再発防止効果は術後照射法と同等で、かつ入院期間も短縮でき、担癌患者の生活の質の向上に寄与するものと結論した。

脳外誌 5 : 25-28, 1996