

学位申請論文

嚢胞性転移性脳腫瘍に対する嚢胞包吸引/GKRS (Gamma Knife Radiosurgery) 同日施行法

獨協医科大学 脳神経外科学

樋口 美未

要旨 目的：ガンマナイフ (Gamma Knife Radiosurgery : GKRS) は同時に多発する病変を治療でき、患者への侵襲も少ないため、転移性脳腫瘍の治療において非常に重要な役割を果たしている。しかしながら、ガンマナイフで治療できる腫瘍は 30 mm 以下の病変であり、嚢胞性の病変では、充実性部分の容積が小さいにもかかわらず、腫瘍全体の大きさがこれを超えてしまうことを多く経験する。そこで、我々はこのような嚢胞性病変に対して、定位的内容物吸引術を施行したのち、同日ガンマナイフを行う方法 (One-day aspiration/GKRS : ODA/GKRS) を行い、この有用性と効果について検討した。

方法：当院にて、2005年2月から2010年4月までに25患者、26の嚢胞性病変に対して施行した ODA/GKRS について後方視的に検討した。Leksell Gamma Plan を使用し、吸引術前後の標的体積を測定した。また照射線量、腫瘍の局所コントロール、合併症について検討した。

結果：吸引術前の平均標的体積は 20.0 cm^3 で、吸引術後には 10.3 cm^3 と約 50% の体積縮小が得られた。1例を除き、辺縁線量は 20 Gy 以上を維持できた。3ヶ月以上生存した 21 例のうち、16 例 (76%) では、死亡または、最終経過観察までの期間、局所のコントロールは良好であった。

結論：One-day aspiration/GKRS 法は嚢胞性の転移性脳腫瘍に対して有用な治療方法である。吸引術により、有効に腫瘍体積を減らすことができ、これにより、十分な辺縁線量、腫瘍のコントロールが可能となる。

Key Words : ガンマナイフ, 転移性脳腫瘍, 吸引術

緒言

ガンマナイフ治療は、転移性脳腫瘍の治療において、重要な役割を果たしており、近年その適応範囲を拡大しつつある。外科的治療が困難な深部病変の治療が可能であることに加えて、複数個の病変を一度に治療することができる。さらに、原発癌治療継続が必須である患者にとって、非常に低侵襲な治療方法であることは大きなメリットとなっている。一方で、治療の適応にはさまざまな制限があり、大きな病変は、放射線壊死のリスクが高く不向きである。一般的に、直径 30 mm を超える病変は、治療の適応とならず、可能であれば摘出術、分割照射による治療を行うこととなる。

転移性脳腫瘍では嚢胞性成分を伴う病変をしばしば経験するが、大きな嚢胞を伴った病変の治療は容易ではない。薄い腫瘍の嚢胞壁を、脳実質を損傷せずに全摘出することは技術的には比較的困難であり、一方で、実質成分の体積は小さくとも、大きな嚢胞成分を含めた治療が必要で、ガンマナイフ治療も困難である。そこで我々はこのような病変に対し、Leksell フレームを使用して、まず嚢胞成分の定位的吸引術を行い、同日ガンマナイフを照射する方法 (ODA/GKRS) で治療を行った。この ODA/GKRS について、その方法と有用性について報告する。

対象と方法

2005年2月から2010年6月まで、獨協医科大学病院にてガンマナイフ治療を行った転移性脳腫瘍 517 例のうち、ODA/GKRS を行った 25 例、26 の嚢胞性病変を対象とした。患者の内訳は男性 13 人、女性 12 人、年齢は 32-77 歳 (平均 58 歳) であった。嚢胞性病変の

平成 23 年 12 月 2 日受付, 平成 23 年 12 月 12 日受理
別刷請求先: 樋口美未

〒 321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880
獨協医科大学 脳神経外科学

表1 ODA/GKRSを施行した25例

caseNo.	年齢	原発	局在	pre-A (cm ³)	post-A (cm ³)	VR (cm ³)	AFV (ml)	PrsD (Gy)	PFS (m)	OS (m)
1	65M	乳癌	parietal	8	7.8	0.2	6	23	10	10
2	45F	乳癌	cerebellum	8.8	3	5.8	8	10	8	24
3	47F	肺癌	basal ganglion	9.8	7	2.8	7	23	12	12
4	59F	肺癌	parietal	10.8	4.4	6.4	9	23	20	20
5	32F	乳癌	temporal	10.9	6.3	4.6	10	22	4	4
6	69F	肺癌	cerebellum	11.2	10.4	0.8	10	23	1	1
7	54M	肺癌	occipital	11.5	5.4	6.1	12	23	15	20
8	75M	胃癌	frontal	11.6	4.5	7.1	12	23	1	1
9	63F	乳癌	parietal	12	6.6	5.4	NA	22	17	27
10	51F	卵巣癌	parietal	12.1	7.5	4.6	5	23	5	5
11	76M	肺癌	cerebellum	12.5	5.9	6.6	5	23	1	1
12	74M	不明	frontal	13.4	6.9	0.5	15	22	1	1
13	55F	直腸癌	parietal	14.5	12	2.5	6	23	11	11
14	44M	肝癌	basal ganglion	14.9	12.8	1.2	5	20	3	3
15	77M	肺癌	parietal	17.1	7.2	9.9	10	20	15	15
16	49F	乳癌	parietal	17.8	16	1.8	16	20	8	8
17	68F	直腸癌	cerebellum	20.7	10.8	9.9	10	23	5	5
18	64F	乳癌	occipital	28	15.7	12.3	20	20	5	5
19	62M	肺癌	frontal	30.9	15.9	15	20	23	9	17
20	43F	乳癌	occipital	31.1	8.8	22.3	10	23	27	27
21	46M	肺癌	frontal	31.5	16.6	14.9	16	23	16	16
22	53M	肺癌	cerebellum	34	10.2	23.8	20	23	1	21
23	54M	直腸癌	occipital	42.9	36.2	6.7	50	20	1	4
24	63M	腎癌	occipital	64.2	15.3	48.9	60	22	11	11
25	63M	肺癌	frontal	NA	5.3	NA	11	20	7	23

pre-A：吸引術前標的体積；post-A：吸引術後標的体積；VR：吸引術による体積縮小（volume reduction）；AFV：吸引された内容液量；PrsD：50%辺縁線量

局在は前頭葉5例，頭頂葉7例，後頭葉5例，側頭葉1例，基底核2例，小脳5例であった。（表1）

治療手順：局所麻酔下に病変の局在を考慮し，Leksellフレームを装着する。MRI（T1強調像もしくは造影T1強調像）を撮影したのち（図1A），このMRI画像をもとに，Surgi Plan[®]にて，嚢胞内に標的と安全な経路pathを設定する。患者をそのまま手術室に移送し，このプランをもとに局所麻酔下に定量的嚢胞内容物の吸引術を施行する。嚢胞内容液が吸引できなくなるまで吸引したのちに吸引針を抜去し，ドレーナージチューブや，オンマイヤリザーバーなどは留置せず，閉創する。吸引術後，Gdにて造影を行い再度MRIを施行し（図1B），GammaPlan[®]にて線量計画を行い，通常と同様にガンマナイフ照射を行う（図2）。辺縁線量は20Gy以上を目標とした。治療翌日もしくは翌々日に退院とし，治療後は，2～3ヶ月ごとに造影MRIによる病変評価を行った。造影される病変の大きさが縮小もしくは不変であったものをgood controlとした。

結 果

吸引術による腫瘍体積減少効果について

吸引術前の嚢胞性分を含んだ標的体積は8.0–64.2cm³（平均20.0cm³）であった。吸引術後，ガンマナイフ照射時の標的体積は0.2–48.9cm³（平均10.3cm³）へ減少しており，約50%の体積減少が得られた（図3）。吸引術前に，14cm³（直径30mm相当）を超える病変が13病変認められたが，このうち，7病変は14cm³以下へ標的体積を減少させることができた。

ガンマナイフによる腫瘍の局所制御について26病変中，25病変に対して（96%），20Gy以上の辺縁線量を照射できた。経過観察期間は1～27ヶ月（中央値11ヶ月）であった。治療後最初のMRI撮影までに脳転移以外の原因で死亡した4例は解析から除外した。21例中16例（76%）で最終の経過観察もしくは，頭蓋内転移以外の原因による死亡までの期間，局所のコントロールは良好であった。5例において，治療後7～17ヶ月後（中央値11ヶ月）に再発を認めた。これらのうち，3例では追

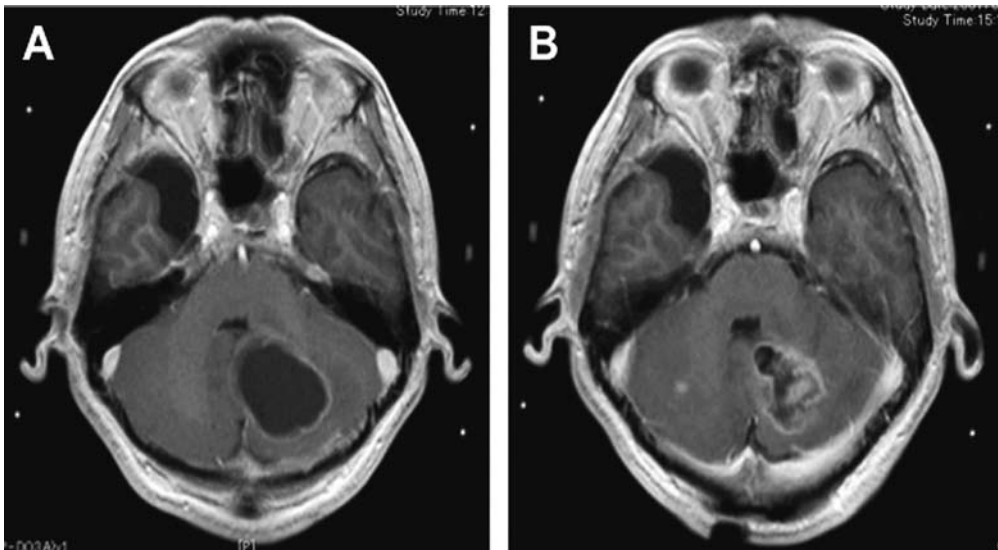


図1 症例22における吸引術の効果

A: 吸引術前 MRI (造影 T1 強調像) 左小脳半球に嚢胞性の病変を認める. B: 吸引術後 MRI (造影 T1 強調像) 著明な嚢胞病変の縮小を認める. (34->10.2ml).

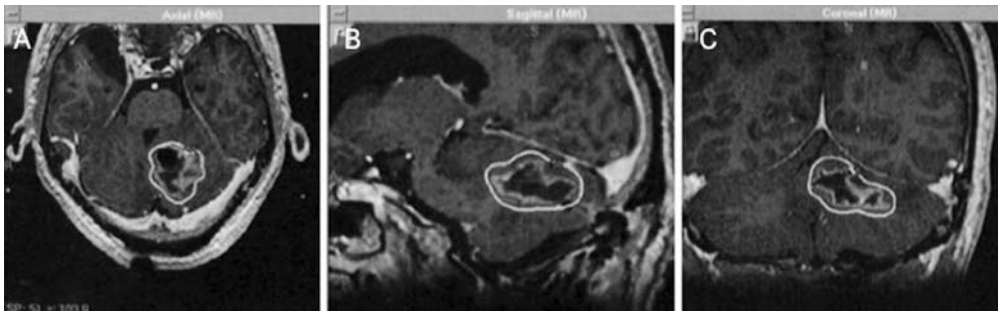


図2 症例22における実際の GKRS 照射計画

A: 軸状断; B: 冠状断; C: 矢状断; 黄線: 50%辺縁線量領域; 青線: 標的体積

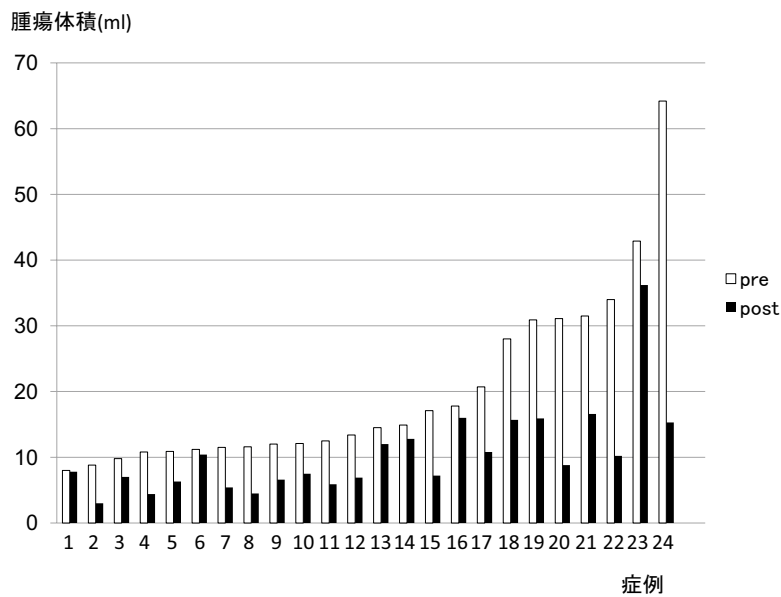


図3 各症例における吸引術の効果

左側白: 吸引術前標的体積; 右側黒: 吸引術後標的体積

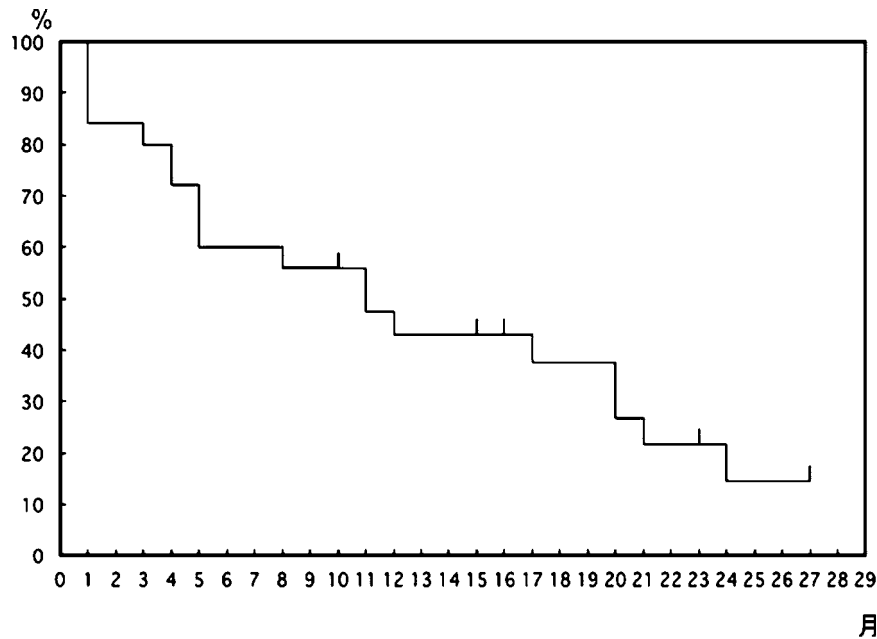


図4 25例のKaplan-Meier生存曲線

加治療が行われ、(2例 再ガンマナイフ 1例 摘出術) 残り2例は緩和治療となっていた。治療後1年、2年の生存率はそれぞれ43.1%、14.4%であった。(図4) 経過観察中に19例が死亡、1例が生存しており、5人が経過不明であった。死亡した19例のうち、脳転移による神経死は3例のみであった。定位的吸引術は安全に行われ、手術中のけいれん発作が2例に認められたが、ほか重大な合併症は認められなかった。2例において、治療後に嚢胞成分の再貯留を認め、オンマイヤ貯留槽を留置した。しかし、この処置による嚢胞成分のコントロールのみでその後の増大は無く、追加の治療は必要でなかった。1例で治療9ヶ月後に腫瘍内出血を認めた。

考 察

精密定放射線治療は転移性脳腫瘍の治療において今日では欠くことのできない治療選択肢の一つとなっているが、その中でもガンマナイフは最も精度の高い照射を行う事が可能で、通常は1回照射で治療が行われる。非常に低侵襲でありながら、治療可能な病変であれば、摘出術と全脳照射治療に匹敵する治療成績が報告されている。原発癌の治療の継続が必要な担癌患者にとって、この低侵襲性は治療継続や時間の節約において非常に有益である。しかしながら、ガンマナイフの適応については、病変の局在、大きさなどいくつかの制限がある。大きさの制限については、直径30mmを超える病変に対するガンマナイフは急性の放射線障害のリスクが高く、通常適応とならない。一方で、多くの転移性病変は、嚢胞成

分を伴っており、腫瘍細胞の存在しないこの嚢胞内の液体成分が腫瘍体積の大部分を占めてしまう。このような病変では、1) 薄い腫瘍の嚢胞壁の完全な摘出は容易でないこと、2) 嚢胞成分により容易にガンマナイフの限界体積を超えてしまうこと、3) 全脳照射では腫瘍の圧排効果を少なくとも早期には解決できず、症状の早期改善が得られないこと、等の理由で、有効な治療の選択に難渋する場合が多い。手術摘出が選択肢でない、脳深部や機能領域に存在する病変には、残った手段として全脳照射が選択される場合が多い。

これらの大きな嚢胞性病変に対する最適な治療方針を探るべく、我々は、定位的吸引術を施行し、直後にガンマナイフを行う一連の治療プロトコルを考案、施行した。Leksellフレームを使用することで、吸引術とガンマナイフを一連の治療として一日で施行することができる。この方法により、ほとんどの症例において吸引術により有効にr標的体積を減少させることが可能で、その後十分な辺縁線量を照射することができた。転移性脳腫瘍に対するガンマナイフの効果は確立されたものであるが、腫瘍体積はこの治療による局所のコントロール率、患者の生存率と相関する^{1,2,5)}。直径20mm以下の病変では、90%を超える局所制御が多くの研究で報告されているが、直径3cmを超える病変では、局所制御率は低下する。局所制御率低下の主な原因としては、放射線障害の回避のために辺縁線量が不十分となることが考えられている^{3,4)}。Shehataらは、直径20mm以下の病変における検討で、辺縁線量20Gy未満では局所制御率が

低下するが20 Gyを超える線量では局所制御率は変化しないため、最大効果を得られる最小辺縁線量は20 Gyと報告している⁶⁾。一方で、高線量と標的体積の増大は、放射線壊死のリスクの増加と関連している。RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) では、1回の定位放射線の線量について、20 mm未満では24 Gy、20 mm以上30 mm未満では18 Gy、31 mm以上40 mm未満では15 Gyを最大耐用線量として報告している⁸⁾。我々の症例では、放射線照射歴のある小脳転移の1例を除き、20 Gy以上の辺縁線量を照射できた。結果として、重大な合併症なく、十分な腫瘍コントロール率を達成できた。

これまで嚢胞成分の吸引術と、ガンマナイフを組み合わせた治療戦略についてはいくつかの報告があるが、その方法や、吸引術のタイミングはさまざまである⁹⁻¹¹⁾。吸引術とガンマナイフを我々のように同日に行う報告はまれで、ほとんどの場合吸引術において、何らかのドレナージチューブや、オンマイヤ貯留槽を設置し、数日から最大60日において、ガンマナイフを施行している⁹⁾。このように二期に分ける手法がほとんどの施設にとってはより行いやすく、患者にとっても一回の侵襲は少ないかもしれないが、一方で治療に要する時間はより長く、また吸引術後の待機期間が長くなるにつれ嚢胞成分の再貯留リスクが増すことを報告しているいくつかの研究もある^{9,10)}。我々の方法は1回のフレーム装着で、吸引術とガンマナイフを行うことができ、患者の時間的、精神的負担を軽減する事ができると考える。またLeksellフレームを使用した吸引術は精度が高く、深部病変や、比較的小さな病変でも治療可能である。さらに、吸引術からガンマナイフまでの時間を短縮することによって、嚢胞成分の再貯留を防ぎ、オンマイヤ貯留槽を留置しない、よりシンプルな手技とすることができた。ガンマナイフまでが非常に短時間であるため、照射中に標的の形状が変化している可能性が危惧されるが、達成できた局所の制御率からは、十分な照射野が確保できていたと考えてよいであろう。

2例において、治療後比較的早期に嚢胞成分の再貯留を認め、オンマイヤ貯留槽留置を施行した。しかし、数回の嚢胞吸引を行ったのみで、その後の嚢包の増大、腫瘍実質成分の増大は見られず、腫瘍成分に対する追加の治療は必要としなかった。これらの症例のみでは、嚢胞成分の再貯留についてのリスク要因の分析はできないが、頻度としては高いものではない事を考えれば、ODA/GKRSを選択するにあたっての障害としては重要視する必要はないと考えられる。

結 論

ODA/GKRS法は嚢胞性の転移性脳腫瘍に対して有用な治療方法である。吸引術により、有効に腫瘍体積を減ずることができ、これにより、安全に十分な辺縁線量が確保され、良好な腫瘍のコントロールが達成できた。

文 献

- 1) Serizawa T, Hirai T, Nagano O, et al : Gamma knife surgery for 1-10 brain metastases without prophylactic whole-brain radiation therapy : analysis of cases meeting the Japanese prospective multi-institute study (JLGK0901) inclusion criteria. *J Neurooncol* **98** : 163-7, 162010.
- 2) Gaspar LE, Mehta MP, Patchell RA, et al : The role of whole brain radiation therapy in the management of newly diagnosed brain metastases : a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol* **96** : 17-32, 2010.
- 3) Gerosa M, Nicolato A, Foroni R, et al : Gamma knife radiosurgery for brain metastases : a primary therapeutic option. *J Neurosurg* **97** : 515-524, 2002.
- 4) Pan HC, Sheehan J, Stroila M, et al : Gamma knife surgery for brain metastases from lung cancer. *J Neurosurg* **102**(Suppl) : 128-133, 2005.
- 5) Petrovich Z, Yu C, Giannotta SL, O'Day S, et al : Survival and pattern of failure in brain metastasis treated with stereotactic gamma knife radiosurgery. *J Neurosurg* Dec **97** : 499-506, 2002
- 6) Shehata MK, Young B, Reid B, et al : Stereotactic radiosurgery of 468 brain metastases $\leq 2\text{ cm}$: implications for SRS dose and whole brain radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **59** : 87-93, 2004.
- 7) Majhail NS, Chander S, Mehta VS, et al : Factors influencing early complications following Gamma Knife radiosurgery. A prospective study. *Stereotact Funct Neurosurg* **76** : 36-46, 2001.
- 8) Shaw E, Scott C, Souhami L, et al : Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases : final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **47** : 291-298, 2000.
- 9) Yamanaka Y, Shuto T, Kato Y, Okada T, et al : Omaya reservoir placement followed by Gamma Knife surgery for large cystic metastatic brain tumors. *J Neurosurg* **105** Suppl : 79-81, 2006.

- 10) Franzin A, Vimercati A, Picozzi P, et al : Stereotactic drainage and Gamma Knife radiosurgery of cystic brain metastasis. J Neurosurg **109** : 259-267, 2008.
- 11) 内野正文, 長尾建樹, 清木義勝, 他 : 嚢胞性転移性脳腫瘍に対する Radiosurgery 脳神経外科 **28** : 417-421, 2000.