

肺小細胞癌脳転移の臨床像と治療成績

Clinical Features and the Results of Treatment of Brain Metastases in Small Cell Lung Cancer

山田耕三¹・児島 章¹・大江裕一郎¹・田村友秀¹・佐々木康綱¹

江口研二¹・新海 哲¹・小野良祐²・原 耕平³・西條長宏^{1,4}

要旨：1984年以降国立がんセンター内科でプロトコルスタディにエントリーされた肺小細胞癌は142例で、初診時あるいは経過中にCT scanにより脳転移を確認された症例は58例(41%)であった。治療的全脳照射により94%の症例で自覚症状の改善が得られ、CT像では85%の奏効率(CR rate：38%)であった。しかしCRを得た20症例のうち30%に局所再発が認められた。脳転移治療開始時からのMSTは治療的全脳照射完遂例で7カ月であった。脳転移が直接死因になるものは少なく、死亡した43例中11例(26%)のみであり、半数以上の症例は原発巣の増悪もしくは他臓器転移が直接の死因となった。

(肺癌 30(7)：1005~1011, 1990)

Key words：Small cell lung cancer, Brain metastasis, Radiotherapy.

はじめに

肺癌の脳転移の頻度は剖検例を含めて17~50%^{1)~4)}と高率であり、また脳転移を来たした場合の平均生存期間は2~4カ月と不良である。特に肺の小細胞癌は、転移頻度が高いので、脳転移の診断治療が小細胞癌の治療成績の向上に必須と考えられる。本稿では1984年以降の最近5年間に、国立がんセンター内科において治療を行った肺小細胞癌の脳転移例の臨床像およびその治療成績を分析し、今後の肺小細胞癌の治療成績の向上および脳転移巣のコントロール、さらに脳転移の予防のためどのようなstudyを行うべきかを検討したので報告する。

対象および方法

1984年1月から1988年12月までの最近5年間に、国立がんセンター内科にて組織診または細胞診により肺小細胞癌と確診後、プロトコルスタディ(Table 1)にエントリーされ化学療法を施行した142例中、初診時またはその経過中にCT scanにより脳転移を確認しえた58症例(40.8%)を対象として臨床像と治療成績を検討した。生存率はKaplan Meier法で算出した。生存率は脳転移に対する放射線療法開始時点、または手術からの生存期間をもとに算出した。

当院では予防的脳照射は行っておらず、脳転移に対する治療法は、脳転移が見つかった時点から原則としてベタメタゾン(6mgより開始し漸減)またはプレドニゾロン(30mgより開始し漸減)の数週間の内服と共に、リニアックX線による脳照射を施行した。照射方法は全脳照射を原則とし、転移巣が孤立性の場合には病巣部に絞って追加照射した。線量は、1回2Gray、週

1. 国立がんセンター内科
2. 同 放射線科
3. 長崎大学第2内科
4. 国立がんセンター薬効試験部

Table 1. Treatment regimens for SCLC (1984-1989 NCCH).

Chemotherapy	No. of pts.
CPA + ACNU + VCR	12
CPA + ADM + VCR (CAV)	33
CDDP + VP-16 (PVP)	40
CAV alternating PVP	30
CBDCA + VP-16	11
Other regimen (VM-26 etc)	16

CPA: cyclophosphamide ACNU: nimustine VCR: vincristine
ADM: doxorubicin CDDP: cisplatin VP-16: etoposide
CBDCA: carboplatin VM-16: teniposide

5回照射で30~50Grayを目標とした。なお初診時から脳転移を認めた場合には脳照射と同時に全身化学療法を開始した。

結果

58例の内訳は、男49例、女9例、年齢は32~80歳、平均62.2歳であった。Performance status (PS)別ではPS 0~1が46例、2~3が12例で治療開始時の進展度はlimited disease (LD) 24例、extensive disease (ED) 34例であった (Table 2)。

脳転移の出現時期では、脳転移を入院時および全身化学療法開始後1カ月以内に認めたものは12例であり、このうち11例は初診時脳転移を認めた。この11例の中で8例は脳転移のみで他に遠隔転移巣を認めなかった。全身化学療法開始1カ月以降に脳転移が出現した症例は残り46例で、この46例中全身化学療法奏効例は36例 (CR 3, PR 33)、非奏効例は10例 (NC 7, PD 3)であった。治療開始後より脳転移出現までの期間は3~36カ月 (メジアン10.2カ月)であり、全身化学療法と出現時期との関係は全身化学療法施行中2例 (PR 2) (但しいずれも全身化学療法開始後3カ月)、全身化学療法終了後3カ月以内10例 (PR 6, NC 2, PD 2)、3カ月~6カ月以内11例 (CR 1, PR 7, NC 3)、6カ月以降23例 (CR 2, PR 18, NC 2, PD 1)であった。これを原発巣に対する治療効果別に検討すると、全身化学療法の奏効例は3~36カ月 (メジアン10.3カ月)、非奏効例では3~16カ月 (メジアン7カ月)であった。

Table 2. Patient characteristics.

	Brain metastasis(+)	Brain metastasis(-)	Total
Total no. of pts.	58	84	142
Sex (M/F)	49/9	68/16	117/25
Age (mean)	32-80 (62)	37-82 (64)	32-82 (63)
ECOG PS			
0-1	46	69	115
2-3	12	15	27
Pre-treatment stage			
LD	24	40	64
ED	34	44	78

1984-1989 NCCH

Table 3. Initial symptoms of brain metastasis.

	No. of pts. (%)
Gait disturbance	15 (25.9)
Nausea & vomiting	6 (10.3)
Vertigo	5 (8.6)
Paresis	5 (8.6)
Convulsion	4 (6.9)
Disturbance of consciousness	3 (5.2)
Headache	2 (3.4)
Muscle weakness	2 (3.4)
Speech disturbance	2 (3.4)
None	14 (24.1)

脳転移診断の契機になった初発症状は、歩行障害がもっとも多く (25.9%)、ついで悪心、嘔吐、目まい、片麻痺、頭痛、脱力感、言語障害、等を認め、重篤な中枢神経症状としての痙攣、意識障害を初発症状として認めることは少なかった。初診時から脳転移を認めた11例中5例は歩行障害を主訴として来院した症例であり、残り1例は頭痛、5例は無症状であった。全症例の中で無症状の症例が14例 (24.1%)あり、いずれも初診時のstagingまたはre-stagingの際CT検査で発見した (Table 3)。

CT上での脳転移の数は単発15例 (26%)、2個以上多発42例 (72%)、CT上大部分を占める出血巣のため脳転移数不明1例 (2%)であった (Table 4)。

脳転移症例58例中脳内出血の症状により急速

Table 4. Number of brain metastases on CT scan.

Number of metastases	n=58	
	No. of pts.	%
1	15	26
≥2	42	72
Unknown*	1	2

* bleeding

Table 6. Effects of radiotherapy* on the relief of symptoms and signs.

	n=34	
	No. of pts.(%)	
Relieved		
remarkably**	30 (88)	
slightly***	2 (6)	
Progressive	2 (6)	

*Patients were treated by whole brain irradiation with doses of more than 30 Gy.

**The neurological symptoms and signs were disappeared.

***The neurological symptoms and signs were decreased.

な経過をたどり対症療法のみ終わった1例を除き55例に放射線療法単独，1例に放射線療法後手術，1例に手術後放射線療法を施行した。すなわち56例(55例は放射線治療単独，1例は放射線治療後手術が施行された)に初期治療として放射線治療を行った(Table 5)がこのうち原発巣の悪化(5例)，DICの併発(1例)，汎血球減少症(1例)，脳転移巣からの出血(1例)により放射線治療の中断を余儀無くされた8例と，治療中途転院の1例は治療効果判定不能であった。したがって残り47例に対する放射線治療の効果を検討した。

治療前に中枢神経症状を認めた症例は34例あり，放射線治療により症状の完全消失を30例(30/34：88%)，軽減を2例(2/34：6%)，計32例(32/34：94%)に症状の改善を認めた。一方無症状例に症状の増悪は一例も認めなかった(Table 6)。

転移巣がCT上単発例と2個以上の多発例に分け，その治療効果を検討した。単発例は13例で，

Table 5. Treatment of brain metastasis.

Method	n=58	
	No. of pts.	
Radiotherapy	55	
Surgical resection	2*	
No therapy	1	

* Surgical resection after radiotherapy：1
Surgical resection before radiotherapy：1**Table 7.** Effect of radiotherapy* in CT scan.

Effect	n=47		
	No. of pts.		
	Solitary (13)	Multiple (34)	Total(%) (47)
Complete regression	5	13	18(38.3)
Partial regression	6	16	22(46.8)
No change	1	4	5(10.6)
Progressive disease	1	1	2(4.2)

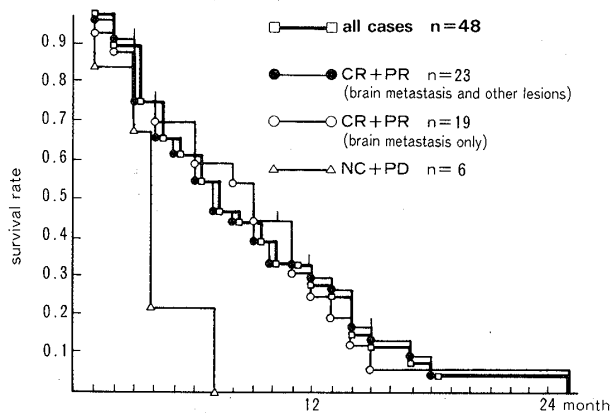
* Patients were treated by whole brain irradiation with doses of more than 30 Gy.

腫瘍の完全消失(CR)は5例(38.5%)，腫瘍影縮小(PR)は6例(46.2%)，一方多発例は34例中腫瘍の完全消失(CR)13例(38.2%)，腫瘍影の縮小または転移数の減少(PR)は16例(47.1%)あり，全体として奏効率は85.1%(CR+PR：40/47)であった(Table 7)。

手術は2例に施行された。1例は多発転移例で術後放射線を30Gray照射し軽快した。1例は40Grayの放射線照射後，症状の増悪のため手術が施行され軽快した。

脳転移に対する局所治療としての放射線治療または手術後の生存期間を検討した(放射線治療30Gray以上：47，放射線40Gray照射後手術：1)。この48症例のMSTは7カ月であるが，局所治療によりPR以上の奏効例で7カ月，NCまたはPDの非奏効例で4カ月となっていた(Fig. 1)。脳転移巣に対する治療によってCRとなった20例(放射線治療単独：18例，手術と放射線治療：2例)のうち脳転移の再発を認めた症例は6例で，初期治療(5例は放射線治療，1例

Fig. 1. Survival curves of patients with brain metastasis after the initiation of radiotherapy* or operation.



*Patients were treated by whole brain irradiation with doses of more than 30 Gy

は手術後放射線治療)によりCRと判定後4~13カ月(メジアン:8.8カ月)でCT上再発が確認された。全例脳転移のみの再発で他臓器には転移を認めていなかった。この6例の中で3例には再度放射線治療が(PR1, NC2), 1例は手術後放射線治療が施行された。2例は全身状態不良のため対症療法のみが行われた。

30Gray以上の放射線治療が完遂された47例と、手術後放射線治療が行われた1例の計48例中、死亡した43例につき死因を検討した(Table 8)。死亡直前まで脳転移のみで他に遠隔転移を認めなかった症例は20例あり、このなかで脳転移が直接死因となった例は5例(25%)のみで15例(75%)は原発巣の悪化に基づく呼吸不全により死亡した。脳転移により死亡した5例のうち3例は脳転移の再発, 1例は放射線治療に反応せず脳転移の増悪, 1例は脳転移後に続発した癌性髄膜炎により死亡した。脳転移と他臓器にも転移を有していた23例では, 6例(26%)のみ脳転移が直接死因となった。残りの22例のうち12例(52%)は原発巣, 5例(22%)は肝転移巣の悪化により死亡した。脳転移により死亡した6例の死因は, 脳転移巣からの出血1例, 脳転移後に続発した癌性髄膜炎に基づく呼吸不全5例であった。また放射線治療による脳障害を併発した症例はなかった。

Table 8. Cause of death in patients receiving brain irradiation*.

Cause of death	No. of pts.	
	Brain metastasis only	Brain metastasis and other lesions
Brain metastasis	5**	6***
Local progression	15	12
Liver metastasis	0	5

*Patients were treated by whole brain irradiation with doses of more than 30 Gy.

**Three died due to relapse of brain metastasis and one died due to progressive disease of brain metastasis.

***Brain bleeding due to metastasis

考案

肺癌の治療においては, 初診時またはその経過中にしばしば脳転移に遭遇するが, 組織型別には小細胞癌に最も脳転移の頻度が高いとする報告が多い^{5),6)}。国立がんセンター内科で最近5年間にプロトコールスタディにエントリーされた非小細胞癌は186例(腺癌132例, 大細胞癌19例, 扁平上皮癌35例)で, 脳転移を認めた症例は腺癌35例(26.5%), 大細胞癌5例(26.3%), 扁平上皮癌4例(11.4%)の計44例であった⁷⁾。一方小細胞癌ではプロトコールスタディにエントリーされた142例中58例(40.8%)に脳転移を認めた。即ち当院の進行肺癌症例に於いても脳転移の頻度は小細胞癌症例において最も高率であった。

臨床症状に関しては神経症状が中心であり歩行障害, 悪心嘔吐, が高頻度に認められ次いでめまい, 片麻痺, 頭痛等となっており他家の報告^{8),9)}に比べ頭痛が少なく, 歩行障害などの運動障害が多い傾向にあった。また無症状の症例が14例(24.1%)あり小細胞癌において化学療法前のstagingばかりでなく, 化学療法効果判定を目的としたre-stagingの際の頭部CT検査は必須と考えられた¹⁰⁾。

小細胞癌の脳転移に対する治療の第一選択は, 手術ではなく放射線療法であることが多い。放射線療法は奏効率が高く^{11)~13)}, またPSが悪くても施行可能である。今回の検討では急激な経

過をたどり早期に死亡した1例と手術を第一選択とした1例を除き56例に放射線治療を施行した。放射線治療による症状の改善率に関しては、報告者により判定法が異なるため、47～86%と様々である^{3),6),9)}が、我々の成績は最近の報告^{14),15)}とほぼ同等、あるいはそれ以上の94%であった。CT上の転移巣の縮小効果は、CR：38%，PR：47%，奏効率：85%であり、他家の報告^{2),3),6),16)}と大差はなく、放射線療法の局所効果は優れていた。

事実脳転移放射線治療後長期生存例の報告があり¹⁷⁾、また最近では小細胞癌の全身化学療法及び放射線療法寛解例に予防的脳照射(prophylactic cranial irradiation：PCI)の試みが為されている。この際、放射線脳壊死発生の危険性を考慮した照射線量の決定が重要である。1日2 Gray照射の場合40 Grayまでは安全で、65 Grayまでは脳壊死の危険はあっても許容範囲との報告がある¹⁷⁾が、脳組織の放射線への耐容線量に関する他の報告^{18),19)}によると、30 Gray以上の全脳照射を受けた患者の73%はCT上脳萎縮が著明となり高率に痴呆を起こすとする報告¹⁹⁾もある。今回の検討では一日2 Grayの照射を行ったが、放射線治療を受けた56例の中で明らかな脳障害を残した症例は1例も認められなかった。

脳転移を来たした症例の肺小細胞癌の予後は不良で、生存期間は一般に無治療の場合2～4カ月^{11),16)}、放射線治療では6～8カ月^{2),3),5),6)}であるが、PSが0，1，2の症例に限ると40 Grayの照射でMST47週との報告もある⁴⁾。今回の成績によると、治療奏効群のみが脳転移の治療開始後7カ月のMSTを得ているに過ぎず、その他の症例は4カ月以下であった。

全症例58例中既に死亡した43例の死因をみると、直接死因が脳転移によると考えられた症例は、11例(26%)のみで他は原発巣の悪化による呼吸不全または他の転移巣の悪化によるものであった。また脳転移の再発例も58例中10例(17%)経験しており、特に脳転移に対する初期治療によりCR(20例)とされて、再発した症例が6例(CR例中30%)も含まれていた。このように放射

線療法は、局所にはある程度の効果を示すが脳転移症例の根治率の向上にはさらに工夫が必要である。

今回検討した58例のうち、全身化学療法施行中または施行後1カ月以降に脳転移が出現した症例が46例(79%)もあり、脳転移出現時期は3～36カ月(メジアン10.3カ月)であった。しかもこの中で23例(40%)は全身化学療法後6カ月以降に脳転移を認めた。特に12例(21%)は原発巣に対する化学療法奏効症例(CR1，PR11)で、化学療法開始12カ月以後に脳転移を認めた症例であった。このことから予防的脳照射の意義の検討は今後必須と考えられる。

1989年コペンハーゲンで行われた肺小細胞癌に関するワークショップでは、今後脳転移に対する全身化学療法の併用の意義を確認する目的で、①化学療法単独②化学療法と放射線療法の併用③放射線療法単独の3群間でのランダムスタディも必要になると報告されている^{20),21)}。我が国では小細胞癌症例の絶対数も少なく今後多施設共同研究で小細胞癌脳転移に対する様々な治療法の意義、全身化学療法の脳転移の予防および治療効果についてのprospective studyを検討する必要があると思われる。

まとめ

肺小細胞癌の脳転移症例58例につきその臨床像と治療成績を検討した。

- (1) 最近5年間の症例での脳転移出現率は41%で、中枢神経症状としては歩行障害などの運動神経障害が多く(25.9%)、14例は無症状例は14例であった(24.1%)。
- (2) CT上単発例は15例(25.9%)で、2個以上の多発例が42例(72.4%)であった。
- (3) 30 Gray以上の放射線治療が完遂できた症例では94%に症状の改善が見られ、CT上でも85%に腫瘍の縮小効果が見られた。
- (4) 脳転移例の治療開始時よりのMSTは治療奏効例で7カ月であり、非奏効例に比し有意に延長していた。
- (5) 脳転移が直接死因になるものは少なく、半数以上が原発巣の悪化などで死亡した。

文 献

- 1) 脳腫瘍全国集計調査報告, 第6集. 脳腫瘍全国統計委員会, 1987.
- 2) 野村和弘, 西川 亮, 松岡幸司, 他: 肺癌転移性脳腫瘍に対する治療法の選択. 癌と化学療法, 4: 1359-1363, 1988.
- 3) West, J., Major, M.: Intra cranial metastases: Behavioral patterns related to primary site and results of treatment by whole irradiation. J Radiat Oncol Phys, 6: 11-15, 1980.
- 4) Borgelt, B., Gelber, R., Kramer, S., et al.: The palliation of brain metastasis: Final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. J Radiat Oncol Phys., 6: 1-9, 1980.
- 5) Newman, S.J., Hansen, H.H.: Frequency, diagnosis, and treatment of brain metastases in 247 consecutive carcinoma. Cancer, 33: 492-496, 1974.
- 6) 小幡康範, 森田皓三, 渡辺道子, 他: 転移性脳腫瘍の放射線治療. 日本医学放射線学会雑誌, 42(7): 648-658, 1982.
- 7) 青木輝浩, 新海 哲, 西條長宏, 他: 進行非小細胞癌症例における脳転移の臨床像. 肺癌, 29(6): 649-655, 1989.
- 8) Salerno, T.A., Little, J.R., Munro, D.D.: Bronchogenic carcinoma with a brain metastasis: A continuing challenge. Ann Thorac Surgery. 27(3): 235-237, 1979.
- 9) Jazy, F., Aron, B.S.: Single dose irradiation in treatment of cerebral metastases from bronchogenic carcinoma. Cancer, 34: 254-256, 1974.
- 10) Jacobs, L., Kinkel, W.R., Vincent, R.G.: Silent brain metastasis from lung carcinoma determined by computerized tomography. Arch Neurol, 34: 690-693, 1977.
- 11) 片岡正明, 河村 正, 最上 博, 他: 転移性脳腫瘍の放射線治療成績の検討. 日医放会誌, 47(7): 954-961, 1987.
- 12) Lee, J.S., Umsawasdi, T., Lee, Y.Y., et al.: Neurotoxicity in long term survivors of small cell lung cancer. J Radiat Oncol Phys, 12(3): 313-321, 1986.
- 13) 寺島廣美, 高山一雄, 和田 進, 他: 肺癌脳転移に対する放射線治療. 日医放会誌, 42(7): 659-664, 1982.
- 14) 笹井啓資, 小野公二, 平岡真寛, 他: 肺癌脳転移の放射線治療. 日本医学放射線学会雑誌, 48: 602-607, 1988.
- 15) 早川和重, 加藤真吾, 中島信明, 他: 原発性肺癌の脳転移に対する放射線治療. 癌の臨床, 33: 1795-1798, 1986.
- 16) 松谷雅生, 中村 治, 長島 正, 他: 肺癌脳転移の適正治療. Oncologia, 20(5): 41-47, 1987.
- 17) Sarma, D.P., Weilbaeher, T.G.: Long term survival after brain metastasis from lung cancer. Cancer, 58: 1366-1370, 1986.
- 18) 松谷雅生: 脳の放射線障害. 脳と神経, 39: 694-696, 1987.
- 19) 浅井昭雄, 松谷雅生, 高倉公明: 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. 癌の臨床, 33: 753-761, 1987.
- 20) Kristjansen, P.E.G., Hansen, H.H.: brain metastases from small cell lung cancer treated with combination chemotherapy. Eur J Cancer Clin Oncol, 24: 545-549, 1988.
- 21) Giannone, L., Johnson, D.H., Hande, K.R. et al.: Favorable Prognosis of brain metastases in small cell lung cancer. Ann Int Med, 106: 386-389, 1987.

(原稿受付 1989年11月30日/採択 1990年6月7日)

Clinical Features and the Results of Treatment of Brain Metastases in Small Cell Lung Cancer

*Kouzou Yamada, Akira Kojima, Yuichirou Ohe, Tomohide Tamura,
Yasutsuna Sasaki, Kenji Eguchi, Tetsu Shinkai,
Ryosuke Ono*, Kouhei Hara** and Nagahiro Saijo****

Departments of Internal Medicine and Radiology*,
National Cancer Center Hospital and Pharmacology Division***,
National Cancer Research Institute
Second Department of Internal Medicine**, Nagasaki University School of Medicine

From 1984 to 1989, 142 patients were entered into protocol studies of chemotherapy for small cell carcinoma in the National Cancer Center Hospital. Diagnosis of brain metastases was established in 58 patients by brain CT scan. The incidence of brain metastases was 41%.

Of 58 patients with brain metastases, 44 presented with one or more signs or symptoms, on the other hand 14 had no neurological complaints. The most common symptoms or signs were gait disturbance (26%), nausea and vomiting (10%). In 58 patients who were diagnosed by CT scan, 15 (26%) had solitary metastases and 42 (72%) had multiple metastases. Forty-seven patients were treated by whole brain irradiation with doses of more than 30 Gray, followed by an improvement of neurological complaints, and response rate was obtained in 85% of patients who were evaluated by CT scan. The median survival time from the detection of metastases of the irradiated or resected patients was 7 months.