

## 論文内容の要旨

論文提出者氏名 川邊 拓也

### 論文題目

#### Gamma Knife surgery for patients with brainstem metastases

### 論文内容の要旨

担癌患者において頭蓋内転移、特に脳幹部転移は神経機能に関わる重大な問題である。転移性脳腫瘍は摘出術が困難なため定位的放射線治療が重要な役割を担う。過去の報告例では母集団が少数であり、神経機能温存についての解析は十分でない。我々は転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ治療成績について生存期間や局所制御に加えて神経機能温存という観点から臨床研究を進めた。

ガンマナイフ関連施設において1998年から2011年までの期間に治療した転移性脳腫瘍2553例のうち髄膜癌種例を除外し、脳幹部転移を有する200例を対象とした。男性122例、女性78例、平均年齢は64歳であった。原発巣別では肺が最も多くて137例、次いで消化管の24例、乳腺17例、腎臓12例、その他10例の順であった。200例のうち、脳幹部に複数箇所転移を認めたのは15例(7.5%)であり、222ヶ所の転移につき検討した。転移部位別では橋に121ヶ所、中脳に65ヶ所、延髄に36ヶ所であった。脳幹部のみへの転移は24例(12%)であった。腫瘍体積は平均値1.3(0.005~10.7)cm<sup>3</sup>であった。辺縁線量は中央値18.0(12.0~25.0)Gyで照射した。脳幹部の時点で、原発巣自体が制御されていると判断されたのは61例(30.5%)であり、脳幹部が唯一の遠隔転移であったのは88例(44%)であった。

P<0.05をもって統計学的有意とした。生存率をKaplan-Meire法により算出し、神経死予防率、神経機能維持率、局所制御率についてはさらに競合リスク解析を加えた。

ガンマナイフ治療からの生存期間は中央値で6.0ヶ月であった。Recursive Partitioning Analysis (RPA)分類別で見ると、Class 1が20例で9.4ヶ月、Class 2が171例で6.0ヶ月、Class 3が9例で1.9ヶ月であった。多変量解析では良好なKarnofsky Performance Scale (KPS)、単発転移、良好な原発巣制御が生存期間延長に関与していた。諸家の少数例での検討では生存期間中央値は4.0~16.8ヶ月とばらつきがみられた。脳幹部転移は一般的に予後不良とされているが、12ヶ月以上との報告もみられ、全身化学療法への進歩や患者選択バイアスが影響しているものと考察している。転移性脳腫瘍に対する定位的放射線治療の適応群につき、従来さまざまな層別解析が

近年行われてきた。我々はさらに独自の症例検討から最も汎用されているRPA分類のClass 2を分割することでより治療適応群を把握する検討を加えている。脳幹部転移にも解析を加えたが、症例数が未だ少ないこともあり有益な層別解析には至らなかった。

ガンマナイフ治療2年後の頭蓋内病変による神経死は9%にとどまり、症例の多くが原発巣と他転移巣が死亡原因であった。神経死19例中4例で脳幹部転移が要因であった。神経死予防については統計学的有意差が示されなかったが、腫瘍のサイズが神経死に関連する傾向があった(p=0.057)。我々の神経死予防は諸家の少数例報告(14~50%が神経死)よりも優れており、無症状であっても脳幹部であれば小病変のうちに治療することが神経死予防に寄与できる一因ではないかと考察している。

KPS 70%以上の神経機能温存は、ガンマナイフ治療後2年で89%であった。生存期間の中央値が6.0ヶ月であることを考慮すると症例の多くで神経機能が温存されていた。単変量解析では良好なKPSと小腫瘍がQuality of Life (QOL)維持に関与していた。脳幹部転移のQOL維持に関する過去の報告はなく、転移性脳腫瘍全体としては良好なKPSと髄膜癌種を認めないことがQOL維持に関与しているとの報告のみであり、この点では脳幹部転移に限定してもあてはまる結果であった。

MRIによる画像追跡した129例(65%)において、ガンマナイフ治療後の局所制御率は6ヶ月後94%、12ヶ月後83%、24ヶ月後82%であった。局所制御不能であった22例につき、13例はガンマナイフで再照射した。うち5例はメチオニンPETを利用して照射範囲を決定した。辺縁線量は中央値で15.0Gyであった。追跡可能であった8例中5例では制御可能であった。小腫瘍で局所制御が効果的であった。諸家の報告では局所制御は76%~100%とされているが、局所制御の定義や追跡期間がさまざまであり単純な比較は困難である。今回の研究でも65%の症例しか追跡できていないが、その多くは全身状態の悪化などから脳幹部転移の追跡が困難となったためであった。

重篤な有害事象(RTOG Grade3以上)は1例で認められた。74歳男性の肺腺癌脳幹部(橋)転移例で、3.4cm<sup>3</sup>に対して辺縁線量18.0Gyを照射した。照射後に徐々に神経症状が悪化し、神経画像上で周辺脳浮腫が増大して壊死性変化が伴った。保存的加療で改善せず、治療関連死と判定した。照射計画においてGradient Indexが放射線障害の指標に重要との報告もあるが、今回の症例ではGradient Indexよりも辺縁線量が多少強かったことが関与しているものと推測している。

転移性脳腫瘍に対するガンマナイフ治療は神経機能の維持に効果的であることが示唆された。良好なKPS、単発転移、原発巣制御が生命予後延長に寄与していた。