

## 症 例

## 肺癌術後脳転移に対して Gamma-knife stereotactic radiosurgery を 繰り返して長期生存が得られた 1 例

掛屋 弘<sup>1)B)</sup> 井上 祐一<sup>1)</sup> 澤井 豊光<sup>1)</sup> 生田 安司<sup>2)</sup>  
 大野 秀明<sup>3)</sup> 柳原 克紀<sup>3)</sup> 東山 康仁<sup>3)</sup> 宮崎 義継<sup>3)</sup>  
 早田 宏<sup>3)</sup> 田代 隆良<sup>3)</sup> 河野 茂<sup>3)</sup>

**要旨：**症例は 58 歳男性．1998 年 6 月肺腺癌の診断にて右肺下葉切除術が施行された．その後も CEA が高値持続したために化学療法が追加され，一時 CEA は正常化した，1999 年 4 月に再上昇がみられ，左後頭葉に脳転移が明らかとなり，第 1 回目の Gamma knife stereotactic radiosurgery (GK-SRS) を施行した．その後 1999 年 8 月にも CEA の再上昇を契機に多発する脳転移が明らかとなり，2 回目の GK-SRS を施行．さらに 2000 年 2 月にも左前頭葉および後頭葉に脳転移を認め，3 回目の GK-SRS を施行した．以降，CEA は正常化した，2001 年 2 月に再上昇がみられ，再び右後頭葉に脳転移が明らかとなり，4 回目の GK-SRS を施行した．その後 CEA は正常範囲内に推移し，現在まで再発もなく約 4 年間が経過している．脳転移に対して，繰り返し GK-SRS を施行し，長期生存が得られた．また本症例では脳転移の再発に CEA のモニタリングが重要な役割を果たした．

**キーワード：**肺腺癌，転移性脳腫瘍，GK-SRS，CEA

lung adenocarcinoma，brain metastasis，gammaknife stereotactic radiosurgery，  
carcinoembryonic antigen

## 症 例

症例：58 歳，男性．

主訴：咳嗽，喀痰．

既往歴：幼児期に肺炎．

家族歴：姉に乳癌，子宮癌，兄に脳腫瘍．

職歴：無職，粉塵暴露歴なし．

喫煙歴：なし．

身体所見：身長 149.1 cm，体重 38 kg，血圧 143/78 mmHg，脈拍 68/分整，体温 36.1℃，心音純，呼吸音清，体表のリンパ節触知せず．

現病歴：2 カ月ほど持続する咳嗽，喀痰の訴えにて，1998 年 5 月 18 日当院を受診した．来院時の胸部 X 線にて右中肺野に腫瘤影を認めた (Fig. 1a)．胸部 CT では右肺 S6 に約 4 cm 大の辺縁不整な腫瘤影が認められたため (Fig. 1b)，肺腫瘍を疑い，透視下肺生検を施行し

た．細胞診にて class V (腺癌疑い) であり，肺癌と診断し，造影頭部 MRI 検査，造影腹部 CT，エコー，骨シンチグラムを含む全身検索を施行した．その結果，臨床病期 T2N1M0 (Stage IIB) (PS 0) で手術適応と判断され，6 月 23 日右下葉切除術が施行された．術後の病理診断にて，低分化腺癌，pT2N0M0 (stage IB) と診断された．

術前の腫瘍マーカー CEA は 133 ng/ml であったが (Fig. 2)，術後にも CEA が高値で推移 (CEA 322 ng/ml) したために化学療法 (mitomycin C, vindesine sulfate, cisplatin: MVP) が施行された．その後一時 CEA は正常化 (1999 年 1 月 CEA 2.9 ng/ml) したが，1999 年 4 月に再上昇 (CEA 277 ng/ml) がみられ全身検査を施行した．その結果，頭部 MRI 検査で右後頭葉に径 2 cm 大の脳転移が 1 個認められ (Fig. 3a)，脳転移と診断し，4 月 30 日に第 1 回目の Gamma knife stereotactic radiosurgery (以下 GK-SRS) を施行した．

第 1 回目の GK-SRS 後に CEA は一時上昇 (1999 年 5 月 CEA 938 ng/ml) するも化学療法 (cisplatin + gemcitabine) 後に低下傾向を示していたが (7 月 CEA 277 ng/ml)，再び CEA の増加 (8 月 CEA 318 ng/ml) が認められたため全身検索を施行した．その結果，左前頭葉他

〒854 8501 諫早市永昌東町 24 番 1 号

<sup>1)</sup>健康保険諫早総合病院内科

<sup>2)</sup>同 外科

〒852 8501 長崎市坂本 1 7 1

<sup>3)</sup>長崎大学大学院医歯薬総合研究科感染分子病態学講座

(受付日平成 17 年 3 月 11 日)

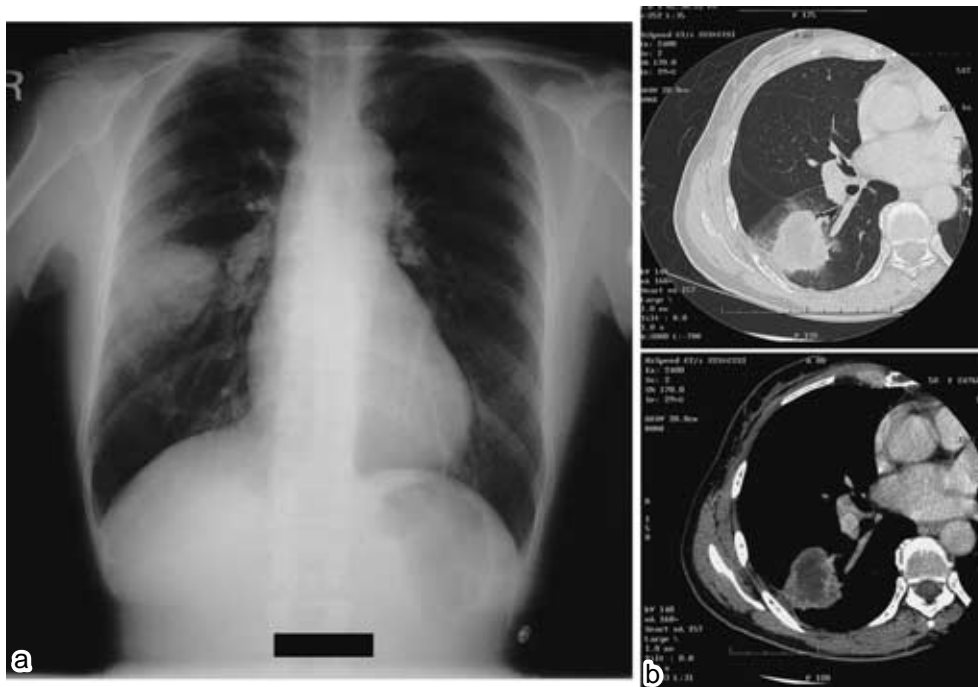


Fig. 1 (a) Chest X-ray on admission,(b) Thoracic CT on admission

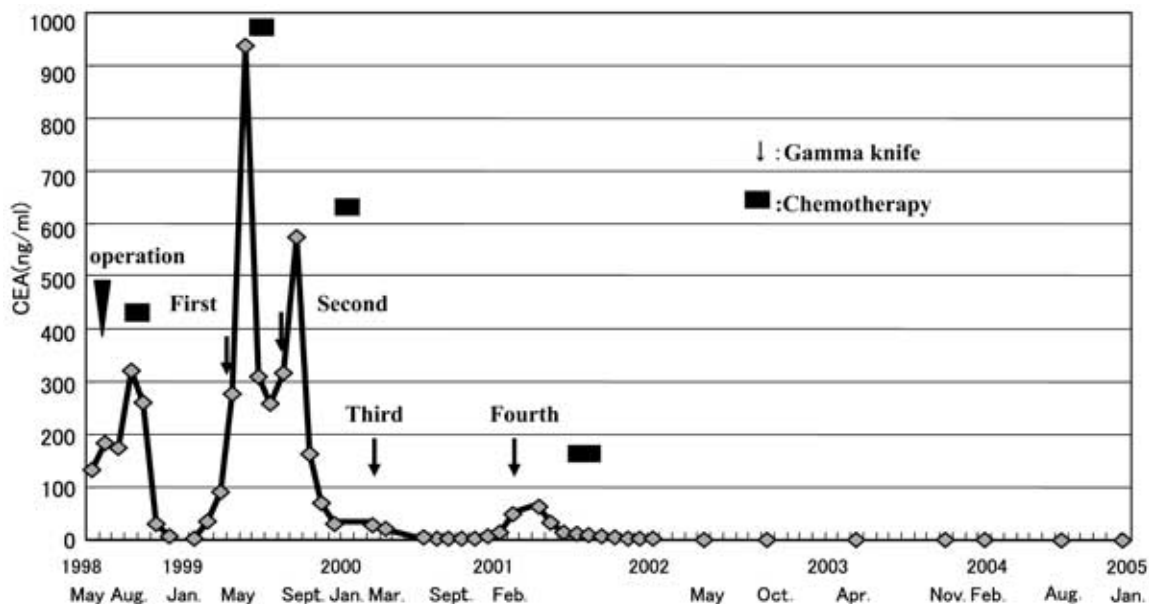


Fig. 2 Course of CEA

に5個の脳転移が明らかとなり (Fig. 3b), 1999年8月21日, 2回目のGK-SRSを施行した。

2回目のGK-SRS以降, CEAは一時上昇後に低下傾向を示していたが(12月CEA 31 ng/ml), 同年12月の頭部MRI検査にて, 左後頭葉に5 mm大の脳転移を指摘された。さらに翌月の頭部MRIにて増大傾向が認められたため (Fig. 3c), 化学療法 (gemcitabine 1,300 mg/

日, 各週)が施行されるも改善傾向なく, 2000年3月11日, 3回目のGK-SRSが施行された。

3回目のGK-SRS後, CEAは低下した。2000年9月にはCEA 2.7 ng/mlと正常化したが, 2001年2月再上昇 (CEA 48 ng/ml) が認められ, 頭部MRI検査を施行した。その結果, 再び左後頭葉に1 cm大の脳転移が明らかとなり (Fig. 3d), 3月3日に4回目のGK-SRSが

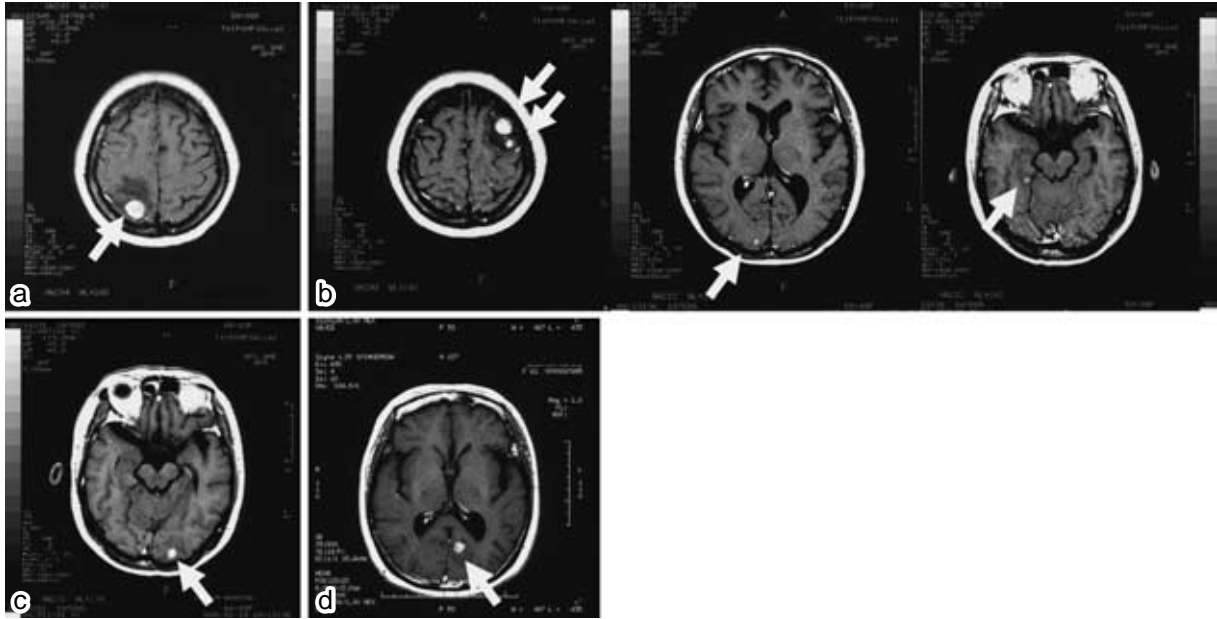


Fig. 3 Brain MRI

( a ) First episode of brain metastasis ( 1999, April ) ( b ) Second episode ( 1999, August ) ( c ) Third episode ( 2000, February ) ( d ) Fourth episode ( 2001, February )

施行された。

以降は外来にて 2001 年 5 月まで外来化学療法 ( gemcitabine 1,000 mg/日, 各週 ) を施行し, 経過観察が行われたが, その後 CEA は正常範囲内 ( 1.0 ng/ml 前後 ) に推移し, 再発もなく 2005 年 3 月現在まで経過している。いずれの時期においても肺の再発を疑わせるリンパ節腫脹や肺内腫瘍陰影は認められなかった。

## 考 察

脳腫瘍全国集計調査報告 ( 1984 ~ 1996 ) によれば, 転移性脳腫瘍の原発巣として最も多いのは肺癌であり, 転移性脳腫瘍全体の 52.3% を占める。また肺癌の脳への転移率は剖検では 40.8% にも上り, その 72% は多発性脳転移であると報告されている<sup>1)</sup>。つまり, 脳転移巣のマネジメントが, 肺癌患者の経過に大きく関わると考えられる。

脳転移巣を無治療で放置した場合の予後は約 1 カ月, ステロイド投与により約 2 カ月, 全脳照射によっても約 3 ~ 6 カ月の予後とされるほど, 脳転移を有する患者の予後は不良である。また, Pickren<sup>2)</sup>らの剖検例の報告によると, 脳転移を有する患者のうち脳だけが唯一の転移部位である症例はわずかに 3.4% である。つまり, 大多数の症例では脳転移巣への治療は全身にひろがった癌の一部分への治療にすぎない。これらを考慮すれば, 脳転移巣への治療の目的は, 脳病変の縮小により, 脳転移による患者の死を回避することと, 神経症状を軽減して患

者の QOL を改善することの 2 点にあると考えられる。

その予後良好因子として, Radiation Therapy Oncology Group ( RTOG ) による脳転移症例 859 例の解析<sup>3)</sup>では, 全身状態: Karnofsky Performance Status ( 以下 KPS ) 70, 年齢 < 60 歳, 原発巣が制御されていること, 遠隔転移が脳以外にみられないことの 4 因子が挙げられている。これらの 4 因子を満たす症例群で全脳照射を行った場合の予測される中間生存期間は 7.4 カ月であり, これに対して, 3 因子, 2 因子, 1 因子を満たす症例群, いずれの因子も満たさない症例群での中間生存期間は, それぞれ, 5.0 カ月, 3.3 カ月, 2.5 カ月, 1.8 カ月であった。Gaspar L らによる脳転移症例約 1,200 症例の予後因子解析においても, KPS 70, 年齢 < 65 歳, 原発巣が制御されていること, 遠隔転移が脳以外にみられないことを満たす recursive partitioning analysis ( RPA ) 予後因子 Class I に属する患者群に最も高い生存率 ( 中間生存期間 7.1 カ月 ) が期待される<sup>4)</sup>。これらの二つの報告から脳転移を有する肺癌患者の予後は, このような全身的な因子により制限されるものと考えられるが, 今回の症例においても脳転移が発見された時, 上記の予後因子はすべて満たされており, 脳転移巣の制御が予後の延長につながると考えられた。

脳転移巣に対して化学療法は効果が期待できず, 脳転移巣に対する主な治療手段としては, 手術, 全脳照射, stereotactic radiosurgery ( 以下, SRS ) が挙げられるが, それぞれの単独療法や併用療法が試みられ, 最も有

効な治療選択が議論されている。

切除可能な単発性脳転移を対象にした開頭腫瘍切除術+全脳照射併用群と全脳照射単独治療群との第三相試験<sup>5)</sup>では、局所制御率・中間生存期間・KPS 70を維持できる期間が、前者で80%・40週・38週、後者で48%・15週・8週であり、さらに対象をそろえて行われた retrospective な検討<sup>6)</sup>では、SRS+全脳照射併用群で86%・56週・44週の成績が得られている。これは、単発性脳転移の治療において、言い換えれば、脳転移局所への治療効果を比較した場合、手術+全脳照射とSRS+全脳照射は全脳照射単独より有効であり、手術+全脳照射とSRS+全脳照射は同等であることを示唆している。また、全脳照射単独治療群とSRS+全脳照射併用群を比較した場合、単発あるいは3個までの脳転移を有する患者を対象にした第三相試験<sup>7)</sup>において、SRS併用によって生存期間の延長と6カ月後のKPSスコアの改善が認められ、全脳照射にSRSを併用することの優位性が追認されている。単発性脳転移として発見された本症例では、病変が運動野近傍に存在していたこと、SRSの適応となる直径3cm以下の病変であったことから、脳転移に対する初回治療として、手術ではなく、GK-SRSを選択した。一方、SRSが適応となる症例において、全脳照射を併用するべきかどうかという議論がある。本症例においても、脳転移に対する初回治療として行われたSRSに全脳照射を併用するべきか、あるいは、2回目のSRSの際、多発性脳転移として再燃した時点で、病変に対する再治療としてSRSに全脳照射を併用するべきかという点で議論の余地が残った。SRSに全脳照射を併用することによって期待される効果は、SRSの局所効果を高めることと頭蓋内他部位への新病変の出現を予防することである。最近、JROSG (Japan Radiation Oncology Study Group) によっておこなわれた、単発あるいは4個までの脳転移を有する患者を対象にした、SRS単独治療群とSRS+全脳照射併用群との第三相比較試験<sup>8)</sup>では、全脳照射併用群ではSRS単独治療群に対して、生存期間の延長に寄与しないが、とくに2cm以上の病変に対する局所制御率の向上、脳転移に対する初回治療から頭蓋内新病変が出現するまでの期間の延長が示されており、この点が全脳照射の利点として挙げられる。しかし、全脳照射の併用のデメリットとしては、治療期間の延長(全脳照射:30Gy/10fr./2週間)や必発する頭部全体の脱毛、あるいは、治療後2から3カ月後におこり得る亜急性障害としての脳萎縮と認知障害<sup>9)</sup>などが挙げられる。これらは、いずれも患者のQOL維持の観点からみれば重要な問題である。本症例においては、患者本人に両治療法の利点欠点等のインフォームドコンセントを行った上で、患者の希望もあり、全脳照射は併

用せずSRS単独治療のみを行った。その結果、頭蓋内新規転移の出現により4回のSRS施行を余儀なくされ、全脳照射を併用した場合と比較して脳転移に対する総治療期間を延長させた可能性を否定はできないが、最終的には全脳照射を行うことなく頭蓋内転移の制御が達成された。全脳照射の適用を回避できたことは、全脳照射後におこり得る脳萎縮や認知障害などを考えれば、今後の本患者のQOLの向上につながる選択であったと考えられる。

本症例のような脳転移例であっても、脳転移以外の予後因子が保たれていれば、脳転移への積極的な治療が患者のQOL維持だけでなく予後の改善に結びつく場合がある。このような症例では、積極的にSRS、全脳照射、時には手術を含めた、すべての治療手段を考慮した治療戦略を検討し、脳転移に対する局所制御を試みてみる価値がある。

本稿を終えるにあたり、貴重なご助言やご指導を賜った長崎大学医学部放射線科 林靖之先生に深謝する。

## 文 献

- 1) Takamura K, Sano K: Metastatic tumors of central nervous system. Igaku-Shoin, Tokyo, 1982.
- 2) Pickren JW, Lopez G, Tsukada Y, et al: Brain metastases. An autopsy study. Cancer Treat Symp 1983; 2: 295-313.
- 3) Diener-West M, Dobbins TW, Phillips TL, et al: Identification of an optimal subgroup for treatment evaluation of patients with brain metastases using RTOG study 7916. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989; 16: 669-673.
- 4) Gaspar L, Scott C, Rotman M, et al: Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three radiation therapy oncology group (RTOG) brain metastases trials. Int J Radiat Oncology Biol Phys 1997; 37: 745-751.
- 5) Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. N Engl J Med 1990; 322: 494-500.
- 6) Auchter RM, Lamond JP, Alexander EA, et al: A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 35: 27-35.
- 7) David WA, Charles BS, Paul WS, et al: Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomized trial. Lancet 2004; 22: 1665-1672.

- 8 ) Aoyama H, Nakagawa K, Tago M : Interim report of the JROSG99-1 multi-institutional randomized trial, comparing radiosurgery alone vs. radiosurgery plus whole brain irradiation for 1-4 brain metastases. ASCO Meeting Abstracts 2004 ; 22 : 1506.
- 9 ) Asai A, Matsutani M, Takakura K, et al : Subacute brain atrophy induced by radiation therapy of malignant brain tumors. Gan No Rinsho 1987 ; 33 : 753 761.

### Abstract

#### A case of brain metastasis discovered after surgery for lung cancer based on changes in CEA, in which long-term survival was obtained by repeated gammaknife irradiation

Hiroshi Kakeya<sup>1)3)</sup>, Yuichi Inoue<sup>1)</sup>, Toyomitsu Sawai<sup>1)</sup>, Yasushi Ikuta<sup>2)</sup>, Hideaki Ohno<sup>3)</sup>, Katsunori Yanagihara<sup>3)</sup>, Yasuhito Higashiyama<sup>3)</sup>, Yoshitsugu Miyazaki<sup>3)</sup>, Hiroshi Soda<sup>3)</sup>, Takayoshi Tashiro<sup>3)</sup> and Shigeru Kohno<sup>3)</sup>

Department of <sup>1)</sup>Internal Medicine, and <sup>2)</sup>Surgery, Health Insurance Isahaya General Hospital, <sup>3)</sup>Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

A 58-year-old man underwent right lower lobectomy for lung adenocarcinoma in June 1998. Since a high level of tumor marker CEA persisted after surgery, chemotherapy was additionally performed, and the CEA level subsequently normalized. However, the CEA level increased in April 1999, and brain metastasis was found in the left occipital lobe, and the first gammaknife irradiation was performed. Multiple brain metastases were found when CEA increased again in August 1999, and the second gammaknife irradiation was performed. Moreover, brain metastases were found in the left frontal and occipital lobes in February 2000, and the third gammaknife irradiation was performed. CEA normalized thereafter, but increased in February 2001. Brain metastasis was found in the right occipital lobe, and the fourth gammaknife irradiation was performed. CEA has remained within the normal range for about 4 years thereafter. Long-term survival was possible by repeated gammaknife irradiation for brain metastases. Monitoring of CEA played an important role in finding recurrent brain metastasis in this patient.