

脳転移再発と放射線脳壊死の鑑別に苦慮し 長期経過観察がなされた小細胞肺癌の2例

山野 貴史¹⁾、鷺巣 佳奈¹⁾、西村 敬一郎¹⁾、
畑中 星吾¹⁾、新保 宗史¹⁾、上野 周一¹⁾、清水 裕次²⁾、
渡部 渉²⁾、長田 久人²⁾、本田 憲業²⁾、高橋 健夫¹⁾

¹⁾ 埼玉医科大学総合医療センター 放射線腫瘍科

²⁾ 埼玉医科大学総合医療センター 画像診断科・核医学科

YAMANO Takafumi¹⁾, WASHIZU Kana¹⁾, NISHIMURA Keiichiro¹⁾,
HATANAKA shougo¹⁾, SHIMBO Munefumi¹⁾, UENO Shuichi¹⁾, SHIMIZU Yuji²⁾,
WATANABE Wataru²⁾, OSADA Hisato²⁾, HONDA Norinari²⁾, TAKAHASHI Takeo¹⁾

¹⁾ Department of Radiation Oncology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

²⁾ Department of Diagnostic Radiology & Nuclear Medicine, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

抄録

小細胞肺癌は脳転移の頻度が高く、治療効果が良好な症例では予防的全脳照射 (PCI) が行われる。今回、脳転移に対して全脳照射ならびに定位放射線治療 (SRT) が施行され5年生存が得られたが、経過中に放射線脳壊死と再発の鑑別に苦慮した2例を経験したので報告する。【症例1】60歳代男性。小細胞肺癌 cT4N2M0 に対して逐次的に化学放射線療法を施行した。治療8ヶ月後に孤立性脳転移が指摘され、全脳照射後にSRTを行い、効果はCRであった。SRT施行4年9ヶ月後、他部位に新たな脳転移が出現し、再度SRTを施行したが半年後に再度増大傾向が認められた。FDG-PET/CT、メチオニン-PET (Met-PET) /CTを施行したところ、脳転移再発が疑われ摘出術を行ったが、病理学的には放射線脳壊死と診断された。全脳照射12年後の現在、生存中である。【症例2】70歳代男性。小細胞肺癌 cT1N0M0 に対して胸腔鏡下切除術、ならびに術後化学療法が施行された。経過良好のためPCIが施行された。2ヶ月後に脳転移が指摘され、SRTを追加施行し病変は消失した。SRTから11ヶ月後に同部位に腫瘍が認められ、Met-PETが施行されたが再発と脳壊死との鑑別は困難であった。外科的摘出術の危険性を考慮し経過観察となったが以後、増大傾向は認められず、臨床経過ならびにその後の画像所見から、放射線脳壊死と考えられた。PCIから6年を経過しているが、現在、無病生存中である。【結語】全脳照射後に長期生存を得た2症例について検討した。経過中に放射線脳壊死と再発の鑑別にMet-PETを用いたが、再発と脳壊死との鑑別診断が困難であった。

key words | FDG-PET / CT、Met-PET、脳転移、放射線治療、放射線脳壊死

連絡先：〒350-8550

埼玉県川越市鴨田1981

埼玉医科大学総合医療センター 放射線腫瘍科 山野 貴史

TEL：049-228-3511 FAX：049-228-3753

【投稿受付：2017年3月10日】【査読完了：2017年3月29日】

はじめに

小細胞肺癌は転移性脳腫瘍の発生頻度が高く、初回治療で完全奏効が得られた症例に対しては予防的全脳照射が施行される。転移性脳腫瘍が出現した場合に放射線治療は重要な役割を果たしており、転移数や腫瘍サイズにより全脳照射もしくは定位放射線照射を組み合わせた放射線治療が施行される。転移性脳腫瘍に対する放射線治療後の経過観察にはガドリニウム造影剤を用いたMagnetic Resonance Imaging (MRI) が用いられることが多いが、長期治療経過において転移性脳腫瘍の局所再発か放射線脳壊死なのか鑑別に苦慮することがある。放射線脳壊死の造影MRI画像は、脳壊死病変部の濃染と脳壊死周囲の浮腫を呈し、転移性脳腫瘍の造影MRI画像所見と酷似するため、両者の鑑別はしばしば困難である。放射線脳壊死と脳転移再発の鑑別には、MRI¹⁾や²⁰¹Thalliumによるsingle photon emission computed tomography (SPECT)²⁾、¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)によるpositron emission tomography (PET)^{3) 4)}、¹¹C-MethionineによるPET (Met-PET)^{5) 6)}など種々の機能画像検査を用いた試みが報告されている。

今回われわれは、肺癌脳転移に対する放射線治療後の長期経過中において、Met-PET/CTを用い転移性脳腫瘍と放射線脳壊死の鑑別を試みたもの

の、診断に苦慮した2例を経験したので報告する。

症例1

患者：60歳代 男性

主訴：右肺上葉腫瘍

既往歴：特記すべき事項なし

200X年、右肺上葉に径8.5cmの腫瘍を指摘され、精査にて限局型小細胞肺癌 cT4N2M0と診断され、シスプラチン (CDDP) とイリノテカン (CPT-11) を用いた化学療法が開始された。化学療法後、肺原発巣および縦隔・頸部リンパ節転移に対して逐次的に54 Gy/27回の放射線治療が施行され完全奏効 (complete response; CR) が得られた。照射8ヶ月後のMRIにて右後頭葉に2cmの孤発性脳転移が指摘され、全脳照射40 Gy/20回に加え、腫瘍に対し定位放射線治療 (stereotactic radiation therapy; SRT) 16 Gy/2回が施行された。SRTから3ヶ月後のMRIにて病変は消失しCRが得られた。SRTから4年9ヶ月後のMRIにて、照射部位に一致して14mm大の造影剤増強効果を示す病変が出現した。MRIにて経時的な増大傾向がみられたため、脳転移再発が疑われ2回目のSRT 36 Gy/4回が施行された。しかし2回目のSRTから半年後のMRIにて同病変がさらに増大傾向を示したため (図1)、放射線脳壊死と脳転移再発の鑑別のため

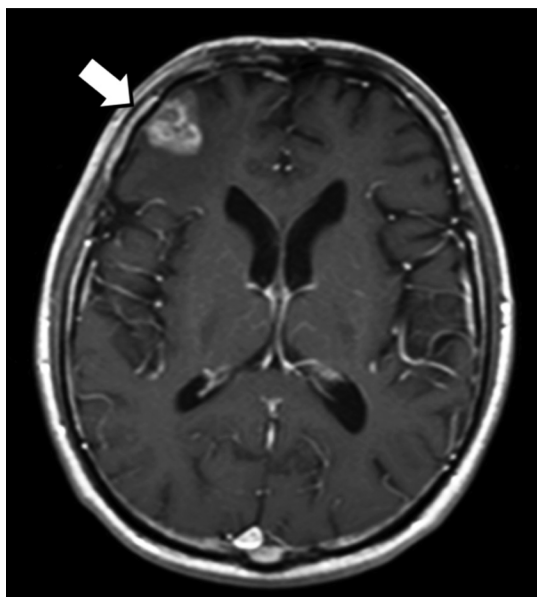


図1. 造影MRI T1強調画像

に FDG-PET/CT と MET-PET/CT の撮像が行われた。FDG-PET/CT では皮質と比べて同程度の集積かやや集積が低下していたが (図 2a)、Met-PET/CT では maximum standardized uptake value (SUVmax) 2.0 と皮質と比べてやや高い集積が認められた (図 2b)。放射線脳壊死よりも再発が疑われたが、既に2回の放射線治療が行われており、これ以上の放射線治療は困難と考えられ、期待予

後等を考慮し手術が施行された。病理所見では肉眼所見にはほぼ一致した領域で変性・壊死を伴い、泡沫細胞の浸潤と壊死巣周囲脳組織のグリオースが認められた。癌細胞は存在せず小細胞肺癌の再発を疑う像は見られなかった (図 3)。その後の経過観察でも再発所見は認められず、初回診断から12年経過した現在も無再発生存中で外来にて経過観察されている。

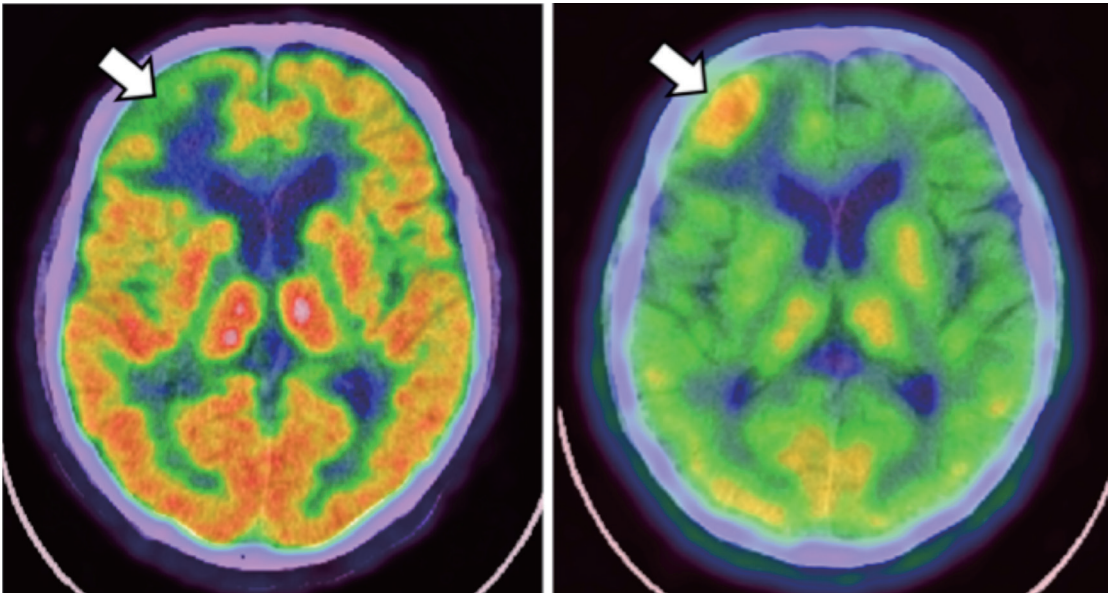


図 2. (a) FDG-PET/CT、(b) MET-PET/CT

(a) | (b)

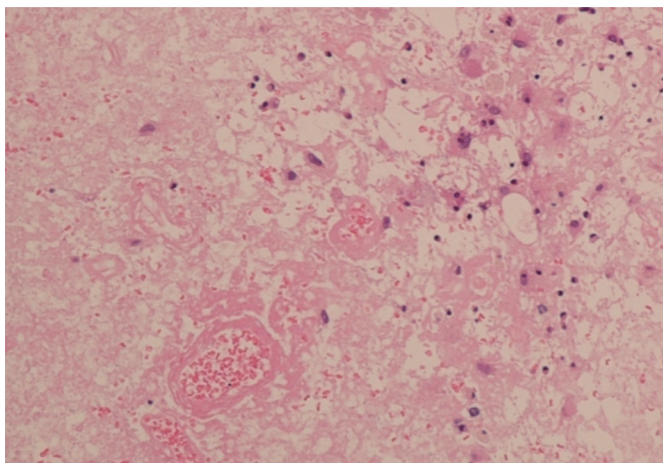


図 3. 病理組織

症例 2

患者：70歳代 男性

主訴：左肺上葉結節影

既往歴：特記すべき事項なし

200X年左肺上葉に結節影を指摘され、気管支鏡検査を施行。病理診断ではclass Vであった。肺病変の確定診断は困難であったが、小細胞肺癌や神経内分泌性腫瘍が疑われた。cT1N0M0と診断、翌月に胸腔鏡下左上葉切除術が施行された。病理所見は小細胞肺癌で、術後にCDDP+エトポシド(VP-16)による化学療法4コースが施行された。引き続き術後5ヶ月後に予防的全脳照射(prophylactic cranial irradiation; PCI) 25 Gy/10回が施行された。PCIから2ヶ月後のMRIにて右側脳室後角近傍に5mmの小結節が指摘された。孤立性脳転移と診断され、SRT 36 Gy/3回が施行された。SRTから2ヶ月後のMRIにてCRが確認された。SRTから11ヶ月後のMRIにて、同部に5mm大の結節が再度出現し、3ヶ月後のMRIにて増大傾向を認めたため(図4)、再発を疑いMet-PET/CTが撮像された。結節のSUV maxは1.8で、皮質(SUV max 2.1)と同程度の集積であった(図5)。自覚症状を伴わなかったことに加え、手術の危険性を考え合わせ嚴重な経過観察の方針となった。その後、結節の増大傾向は

なく、6年後の現在、神経症状を伴うことなく無再発生存中である。

考察

放射線脳壊死は一般に放射線治療数ヶ月後から数年後に発生する。脳転移に対する全脳照射の線量では脳壊死の発生は稀であるが、定位放射線照射の施行例や再照射例では総線量に十分な配慮が必要である。脳転移の定位放射線照射後脳壊死と脳転移再発は、それぞれ6ヶ月~1年後に出現することが多く、頻度もそれぞれ10%程度である。両者の治療方針はまったく異なることから正確な臨床診断が必要である。しかし実際には放射線脳壊死と脳転移再発の鑑別は通常の造影MRIでは鑑別がしばしば困難であり、機能画像を含めた種々の画像診断を用いた報告がなされている¹⁻⁶⁾。perfusion MRIやMR-DWI(拡散強調画像)などによる鑑別も試みられている。T1/T2 matching法は感度・特異度が特に高くはないが有用な鑑別方法である²⁰⁾。FDG-PET/CTでは鑑別が難しい例も認められるが、MET-PET/CTが有用であるという報告が散見される⁴⁻⁶⁾。FDGは正常脳実質に高く集積することから、再発脳腫瘍の診断にはMet-PET/CTが有用であるという報告が見られる⁸⁻¹⁰⁾。

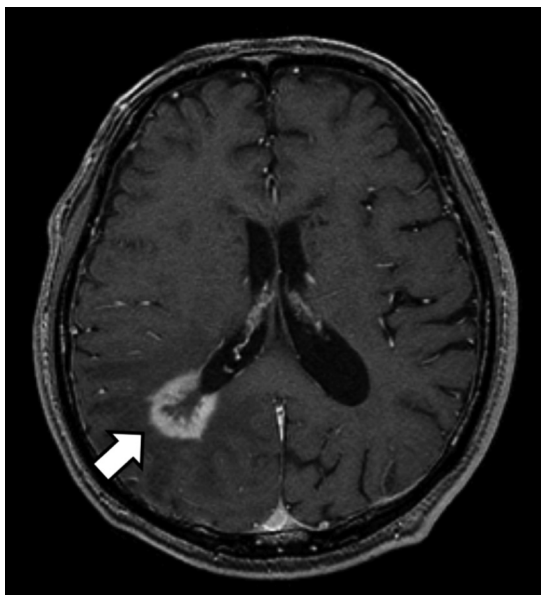


図4. 造影MRI T1強調画像

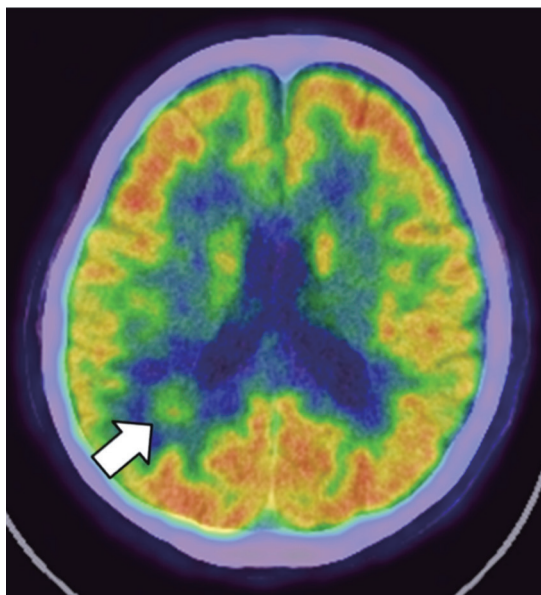


図5. MET-PET/CT

KickingerederらはMet-PET/CTとmagnetic resonance spectroscopyなどの機能MRIを組み合わせた診断法の有用性を指摘している¹¹⁾。Met-PETによる再発と放射線脳壊死の鑑別は感度80～100%、特異度60～100%と報告されている^{4) 6) 9)}。過去の報告ではMet-PETによる鑑別では放射線脳壊死病変よりも、再発病変の方がより集積を認める傾向にあることが示唆される一方で、感染などの非腫瘍病変にも集積を認めることが知られている。今回われわれが経験した症例でも、症例1においては周囲正常脳実質よりも病変部に集積を認めたものの、病理組織結果では放射線脳壊死の診断に至った。

既知のとおり肺癌脳転移は極めて予後不良の病態であるが、近年、化学療法や分子標的薬などの進歩とともに、肺癌脳転移を有しつつも種々の治療を施行することで本症例のように長期生存を得ることのできる症例を経験するようになってきた¹²⁾。

放射線脳壊死と脳転移再発病変の鑑別について、未だ鑑別法は確立されていないものの、今回経験した2症例において、症例1では脳神経外科との連携により病理学的に放射線脳壊死の確定診断に至り、症例2では臨床症状について嚴重経過観察を行い、また3ヶ月ごとの造影MRIによる画像評価

を継続することにより6年経過した現在、臨床経過から放射線脳壊死の診断に至っている。

今回報告した2例においてMet-PETで擬陽性を示した理由として壊死にともなう局所の炎症に集積を示した可能性が疑われる。過去の文献ではMet-PETが脳転移再発と放射線脳壊死との鑑別に有用との文献^{4) 6) 9)}があるものの、Met-PETは非腫瘍性病変にも集積するため、確定的なmodalityというわけではない。よって、Met-PETの結果も加味しつつ、臨床経過を嚴重に追っていくことも重要であると考えられる。

Met-PETは脳転移再発病変と放射線脳壊死病変の鑑別に有用との報告が認められるが、種々のモダリティに加えて当該診療科とも密に連携をはかりつつ臨床経過観察を嚴重に行うことの重要性が示唆された。

まとめ

脳転移に対して放射線治療を行い、長期経過観察中に放射線脳壊死と脳転移局所再発の鑑別にMet-PET/CTの撮像を行ったものの、確定診断に苦慮した小細胞肺癌の2例を報告した。

参考文献

1. Barajas RF, Chang JS, Segal MR, et al. Differentiation of recurrent glioblastoma multiforme from radiation necrosis after external beam radiation therapy with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *Radiology*. 253 (2) : 486-96, 2009.
2. Matsunaga S, Shuto T, Takase H, et al. Semiquantitative analysis using thallium-201 SPECT for differential diagnosis between tumor recurrence and radiation necrosis after gamma knife surgery for malignant brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 85 (1) : 47-52, 2013.
3. Wang SX, Boethius J, Ericson K. FDG-PET on irradiated brain tumor: ten years' summary. *Acta Radiol*. 47 (1) : 85-90, 2006.
4. Tsuyuguchi N, Takami T, Sunada I, et al. Methionine positron emission tomography for differentiation of recurrent brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery--in malignant glioma. *Ann Nucl Med*. 18 (4) : 291-296, 2004.
5. Okamoto S, Shiga T, Hattori N, et al. Semiquantitative analysis of C-11 methionine PET may distinguish brain tumor recurrence from radiation necrosis even in small lesions. *Ann Nucl Med*. 25 (3) : 213-

- 220, 2011
6. 鷲野谷, 戸村, 水野, 菊池, 他. エキスパートによる脳・頭頸部の臨床に役立つ最新画像診断: MRI&PET. ^{11}C -メチオニン PET/CT を用いた脳腫瘍再発と放射線壊死の鑑別. 映像情報 Medical. 44 (7) : 669-673, 2012.
 7. Kano H, Kondziolka D, Lobato-Polo, J, et al. T1 / T2 matching to differentiate tumor growth from radiation effects after stereotactic radiosurgery. Neurosurg 66: 486-492, 2010.
 8. Minamimoto R, Saginoya T, Kondo C, et al. Differentiation of brain tumor recurrence from post-radiotherapy necrosis with ^{11}C -methionine PET: Visual assessment versus quantitative assessment. Plos one. DOI:10.1371/journal.pone.0132515, 2015.
 9. Glaudemans AWJM, Enting RH, Heesters MAAM, et al. Value of ^{11}C -methionine PET in imaging brain tumors and metastases. Eur J Nucl Med Mol Imaging 40: 615-638, 2013.
 10. Tripathi M, Sharma R, Varshney R, et al. Comparison of F-18 FDG and C-11 methionine PET / CT for the evaluation of recurrent primary brain tumors. Clin Nucl Med 37: 158-163, 2012.
 11. Kickingereder P, Dom F, Blau T, et al. Differentiation of local tumor recurrence from radiation-induced changes after stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastasis: case report and review of the literature. Radiat Oncol 8: 52, 2013.
 12. Nishino K, Imamura F, Kumagai T, et al. Small-cell Lung carcinoma with long-term survival: A case report. Oncol Lett. 2 (5) : 827-830, 2011.

ダウンロードされた論文は私的利用のみが許諾されています。公衆への再配布については下記をご覧ください。

複写をご希望の方へ

断層映像研究会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（(社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3F FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

複写以外の許諾（著作物の引用、転載、翻訳等）に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接、断層映像研究会へお問い合わせください

Reprographic Reproduction outside Japan

One of the following procedures is required to copy this work.

1. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has concluded a bilateral agreement with an RRO (Reproduction Rights Organisation), please apply for the license to the RRO.

Please visit the following URL for the countries and regions in which JAACC has concluded bilateral agreements.

<http://www.jaacc.org/>

2. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has no bilateral agreement, please apply for the license to JAACC.

For the license for citation, reprint, and/or translation, etc., please contact the right holder directly.

JAACC (Japan Academic Association for Copyright Clearance) is an official member RRO of the IFRRO (International Federation of Reproduction Rights Organisations).

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

E-mail info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619