

成人転移性脳腫瘍診療ガイドライン (改訂案)

特定非営利活動法人 日本脳腫瘍学会 脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会

平成 30 年 9 月

## 目 次

### ■総論

- 1-1 本ガイドラインの目的
- 1-2 対象患者
- 1-3 利用対象者
- 1-4 成人転移性脳腫瘍の概括
  - 1. 成人転移性脳腫瘍の現状
  - 2. 神経学的機能障害および症状と生命予後への影響
  - 3. 原発巣の違いによる病態の差異
  - 4. リスク因子と生存期間の予測
  - 5. 治療前評価と治療効果判定
- 1-5 フローチャート
- 1-6 CQと推奨の一覧
- 1-7 ガイドライン統括委員会
- 1-8 成人転移性脳腫瘍ガイドライン改訂 working group
- 1-9 利益相反
- 1-10 改訂予定
- 1-11 文献検索

### ■Clinical Question

- CQ1-a 単発あるいは少数個の転移性脳腫瘍の治療はどう選択するのか？
- CQ1-b 多数個の転移性脳腫瘍の治療はどう選択するのか？
- CQ2 転移性脳腫瘍の治療のなかで薬物療法（分子標的治療薬を含む）はどう選択するのか？
- CQ3 再発の転移性脳腫瘍の治療はどう選択するのか？
- CQ4 髄膜がん腫症に対する治療はどう選択するのか？
- CQ5 頭蓋骨転移に対する治療はどう選択するのか？
- CQ6 転移性脳腫瘍に対するステロイドや浸透圧利尿薬はどう使用するのか？
- CQ7 転移性脳腫瘍に対する抗てんかん薬はどう使用するのか？

## 総論

### 1-1 本ガイドラインの目的

固形がんの転移性脳腫瘍、髄膜がん腫症、頭蓋骨転移に罹患している個々の成人症例において、適切な治療方針を検討するうえで必要となる重要な臨床事項を、以下の章において clinical question (CQ) として提示し、現時点でのエビデンスに基づく推奨事項を述べる。

### 1-2 対象患者

固形がんの転移性脳腫瘍、髄膜がん腫症、頭蓋骨転移に罹患している成人の患者。

### 1-3 利用対象者

脳腫瘍診療に従事する医師。

### 1-4 成人転移性脳腫瘍の概括

#### 1. 成人転移性脳腫瘍の現状

症候性の転移性脳腫瘍はがん患者の 8～10%に発生すると報告され<sup>1,2)</sup>、剖検データによる頭蓋内転移の頻度は 16～26%である<sup>3-5)</sup>。日本における罹患者数について正確なデータはないが、年間数万人以上と推計されており、原発性の中枢神経系腫瘍よりもはるかに多いと見積もられている<sup>5,7)</sup>。

転移性脳腫瘍は全人的な生活の質 (Quality of Life : QOL) と生存期間に強い影響を与える<sup>8,9)</sup>。臨床腫瘍学の目覚ましい進歩により患者の生存期間が延長するにつれ、遅発性合併症としての転移性脳腫瘍の罹患率は増大している<sup>10)</sup>。一方では、MRI など診断技術の開発や定位放射線照射 (stereotactic irradiation : STI) など治療法の進歩が広く普及しつつある。このような背景とともに、転移性脳腫瘍の治療方針は放射線治療を基盤とするものから、最近では集学的治療の視点から広く考察されるようになり、予後分類システム、外科的摘出術と STI の比較、治療の伴う認知機能の低下など、さらに多くの臨床課題が検討されるようになってきている。

転移性脳腫瘍の治療方針は、脳転移の数や大きさ、がん種ごとの生物学的特徴、全身状態や治療歴など多様な患者背景と、各施設で適用できる治療手段などを考慮する必要がある。個々の患者情報を整理し、またバイアスを最小とするために、複数の診療科や多職種によるカンファレンス (カンサー・ボード) など、少なくとも脳神経外科、原発巣を担当する診療科、放射線治療科の合議による治療方針の決定が望ましい。本ガイドラインは、成人の固形がんの転移性脳腫瘍、髄膜がん腫症、頭蓋骨転移について、これらの治療方針の議論の出発点となり、より適切な判断を行うために臨床医と患者を支援するものである。なお、脊髄転移、脊椎転移、造血器腫瘍の脳転移は除いている。

転移性脳腫瘍の 77～87%は天幕上、15～25%は天幕下に発生する<sup>5,11,12)</sup>。血行性に転移

するため、特に小動脈にがん細胞が塞栓して転移が始まると考えられている<sup>5)</sup>(レベルⅢ)。剖検と画像診断の結果などから、単発は 32～53%、多発は 47～68%と報告されている<sup>4, 5,11,12)</sup>。転移の個数が治療成績に影響することから、治療戦略を検討する研究では転移の個数が重要な因子となり、転移の個数によって対象を限定して研究が実施されてきた。少数個では、1990 年の Patchell らのランダム化比較試験から始まり、それ以降もエビデンスレベルが高い研究が単発で 4 件、1～3 個で 2 件、1～4 個で 1 件報告されている<sup>13-19)</sup>。一方、多数個の転移については、後方視的な研究が多いが、近年いくつかのランダム化比較試験が報告されている<sup>20,21)</sup>。また、STI を受けた患者の追跡調査によると、単発では 13%、2～3 個では 34%、4～5 個では 100%に新規病変が出現したという報告がある<sup>22)</sup>。また、定位手術的照射(stereotactic radiosurgery : SRS) で治療された 117 例の前方視的研究では、新規病変が出現するまでの中央値は転移の個数が 1～2 個では 14.3 カ月、3 個以上では 4.3 カ月であったと報告されている<sup>23)</sup>。ただし、これらの研究では、画像診断による個数の評価の限界<sup>24)</sup>、個数の評価に CT のみも容認する場合があるなどさまざまな条件下で実施されていること、またそれらの条件に変遷があることに注意が必要である。

本ガイドラインでは、治療方針の検討にあたっては単発と多発と二分するよりも、単発、少数個、多発個の 3 群に分けたうえでエビデンスを整理することが妥当と考えた。最近の臨床研究の傾向も踏まえ、1 と 2 個の間、および 4 と 5 個の間に暫定的な 2 カ所の境界を採用し、表 1 のマトリックスに示される推奨を解説する。

表 1 本ガイドラインで採用した転移の個数による各治療法の推奨グレード

治療法	腫瘍摘出術	定位放射線照射	全脳照射	薬物療法
単発	推奨 B	推奨 B	推奨 B	症状がない場合 推奨 C1
少数個(2～4 個)	推奨 C1	推奨 B	推奨 B	
多数個 (5 個以上)	推奨 C1	推奨 C1	推奨 A	

## 2. 神経学的機能障害および症状と生命予後への影響

転移性脳腫瘍や髄膜がん腫症によって出現する神経学的障害には、巣症状、てんかん発作、頭蓋内圧亢進症状、高次機能障害と精神症状がある。髄膜がん腫症では、これらに加えて髄膜刺激症状、脳神経症状、肩／後頸部／背部痛、頭痛を呈する。これらはいずれも患者の日常生活の活動性(performance status : PS) を著しく低下させる。一般に、転移性脳腫瘍や髄膜がん腫症は、診断後の生存期間中央値はおよそ 3 カ月程度である<sup>25,26)</sup>。

このように転移性脳腫瘍や髄膜がん腫症は、神経学的機能障害による全人的機能の低下、ときに原発巣に対する治療の中断を余儀なくさせるため、他の臓器への転移とは異なる対応が必要である<sup>27)</sup>。原発巣および脳病変以外の遠隔転移に対する治療の必要性と切迫性、転移性脳腫瘍を除いた状況を仮定して予想される余命、転移性脳腫瘍による神経症状の QOL への影響と進行の予測、重要臓器の機能障害などについて、速やかな情報収集とともに、原発巣を担当する診療科との協議が必須である。これらの総合的な検討をもとに、転

移性脳腫瘍による生命予後への影響がそれ以外による影響と比較して同等以上であれば、原則として転移性脳腫瘍の治療が優先する。これは、転移性脳腫瘍の治療が、人格の保護、不可逆的な脳機能障害の回避、PSの改善につながることを前提としているからに他ならない。転移性脳腫瘍をもつ患者の死因は、中枢神経死、他臓器病変の進行、または治療関連死に分けられる。したがって、転移性脳腫瘍に対する治療の重要な目的は、中枢神経死と神経学的機能障害を減らすあるいは遅らせることである。臨床研究においてはこれらを評価項目とすべきであるが、実際の臨床では中枢神経死と他臓器病変の進行による死亡を鑑別することはしばしば困難である。

### 3. 原発巣の違いによる病態の差異

#### (1) 転移性脳腫瘍の頻度

転移性脳腫瘍の半数は肺がんから、二番目に乳がんから発生するとされる。がん種別には、小細胞肺癌の40%以上、非小細胞肺癌の17~25%、乳がんの1.4~5%の患者に転移性脳腫瘍を認める<sup>1)</sup>。また、悪性黒色腫から発生する転移性脳腫瘍の頻度も高く、進行例では30%以上と報告されている<sup>2)</sup>。臨床的には単発は前立腺がん、消化器がん、腎細胞がんが多く、多発は小細胞肺癌、乳がん、悪性黒色腫、非小細胞肺癌の順に多く発見される<sup>12)</sup>。がんの既往をもたない患者に症候性の転移性脳腫瘍が発見される頻度は5~40%までさまざまであり、転移性腫瘍の3~15%では、詳細な全身検索を実施しても原発巣が不明であったと報告されている<sup>12)</sup>。

転移性脳腫瘍発生のリスク因子は、原発巣によって異なる。肺がんでは小細胞肺癌、乳がんではサブタイプのひとつであるトリプルネガティブ乳がん（ホルモン受容体およびHER2がともに陰性）、悪性黒色腫では頭頸部発生と原発部の潰瘍形成が有意なリスク因子とされ、これらについては全身的には進行がんではなくとも脳転移が発生することがある<sup>5,29-31)</sup>。〔註釈：乳がんのサブタイプとは、エストロゲン受容体（estrogen receptor : ER）とプロゲステロン受容体（estrogen receptor : PgR）、HER2、Ki-67などによって定義された分類である〕。

転移性脳腫瘍による症状は、がん種や組織型による違いよりも、転移部位と周囲の脳浮腫の程度に依存する。肺がん、悪性黒色腫、乳がん、腎細胞がん、甲状腺がん、絨毛がん、肝細胞がんは、脳内出血をきたしやすく卒中様の発症もみられる<sup>32,33)</sup>。

#### (2) 髄膜がん腫症の頻度

髄膜がん腫症は、がん細胞が軟膜やくも膜に広がりをもって浸潤あるいは播種をきたした病態であり、がん患者の4~15%に発生するとされ、最近は増加傾向にある<sup>34)</sup>。患者数では、肺がんと乳がんが多くを占めており、つぎに欧米では悪性黒色腫が多く、日本では消化器がんが多い<sup>34,35)</sup>。がん種別の発生では、悪性黒色腫からが最も頻度が高い。髄膜がん腫症を発症してからの生存期間は乳がんが最も長く、悪性黒色腫が最も短い<sup>36)</sup>。髄膜への転移は血行性、リンパ行性、あるいは直接的に波及して浸潤する。転移性脳腫瘍の治療中に髄膜がん腫症を発症することがあり、悪性黒色腫や後頭蓋窩の転移の場合に多いとされる<sup>37)</sup>。

## (3) 治療の概要とがん種別の感受性

## ①腫瘍摘出術

術前画像診断や術中モニタリングの発達、低侵襲手術の普及によって、腫瘍摘出術が原因となる死亡は減少している。ただし、腫瘍摘出術の成績をがん種別に比較した報告はない。ピースミールの摘出法は、一括切除(en-block 摘出)またはSRSと比較して、術後の髄膜がん腫症が多い<sup>37,38)</sup>。悪性黒色腫、肺がん、乳がんでは術後に播種を起しやすく、特に悪性黒色腫は術後早期に播種をきたす危険性が高い<sup>32)</sup>。

## ②放射線治療

STIが発達したことによって、手術侵襲を避け、短期間で完遂する放射線治療が普及した。歴史的には、全脳照射は50年以上にわたって中心的治療であり、エビデンスレベルの高い研究も多い。全脳照射の適応は、腫瘍摘出術またはSTIの適応がない場合、腫瘍摘出術またはSTI治療後の補助治療(アジュバント)、5個以上の多発腫瘍の場合などである。有害事象は数週間程度で発症する急性反応、1~6カ月の早期反応、6カ月以降の晩期障害に分けられ、長期の経過観察では白質障害が50~90%に出現するという報告がある<sup>39)</sup>。この白質障害が全て認知機能障害、QOLの低下と結びつくわけではないが、海馬に從属する認知機能障害の他に、脳組織の炎症による認知機能の障害とその予防法に関する知見が蓄積されつつある<sup>40)</sup>。また、転移性脳腫瘍患者の認知機能障害には多数の因子が関与しており、腫瘍、治療(放射線、抗がん薬、抗てんかん薬など)、患者(年齢・糖尿病の合併など)の条件に影響される<sup>41)</sup>。Meyersらは、ランダム化比較試験のsecondary endpointとしての解析により、認知機能の低下は転移性脳腫瘍の大きさに比例するとした<sup>42)</sup>。また、別のランダム化比較試験のsecondary endpointの報告では、被検者の減少により12カ月までの分析にとどまるが、腫瘍摘出術またはSRS後に補助療法として全脳照射を受けた群では複数の健康関連QOL指標の一時的な低下が認められている<sup>43)</sup>。このように転移性脳腫瘍の患者の認知機能障害・QOLに関する研究は、生命予後や全身状態による制約を受ける。

放射線壊死はSRS後の数カ月~3年間に7~50%に出現すると報告されている<sup>44)</sup>。臨床的に問題となる症例は1~6%とされ、一般にはステロイドの投与が行われるが、外科的治療が必要になる場合もある<sup>44,46)</sup>。放射線感受性は腎細胞がん、悪性黒色腫、肉腫では低く、小細胞肺癌、胚細胞腫では高い、その他のがん種は中間と考えられている(表2)<sup>47,48)</sup>。なお、放射線感受性が低いがん種に対しても、STIが有効な場合がある<sup>42)</sup>。予防的全脳照射の有効性が証明されているのは小細胞肺癌のみである<sup>49)</sup>。

表2 がん腫による放射線感受性

高	小細胞肺癌, 胚細胞腫瘍
中	乳がん, 非小細胞肺癌など
低	悪性黒色腫, 腎細胞がん, 肉腫

## ③薬物療法

一般に中枢神経系は血液脳関門によって守られているため、水溶性薬剤や分子量の大きい抗体薬などはこれを通過しにくい。また、転移性脳腫瘍そのものによる薬剤耐性も重要な問題である<sup>50</sup>。しかし、分子標的治療薬の開発をはじめとして、がんの全身薬物療法が急速に進歩しているなか、転移性脳腫瘍を対象とする新たな薬物療法への期待も高い。中枢神経症状の有無、それぞれの腫瘍の薬物療法への感受性、薬剤の血液脳関門通過性などを総合的に判断し、有効な治療のひとつとして選択される機会が増えている<sup>50</sup>。一方、全身投与された薬物による中枢神経毒性については、放射線障害と同様に急性期および慢性期の障害がそれぞれ認識されており、病態とリスク因子の研究が行われている<sup>51</sup>。

#### ④ベストサポर्टィブケア

腫瘍摘出術、放射線治療、薬物療法は、ある程度のリスクを受け入れながら積極的な治療的介入を行うことにより、根治、延命、症状緩和や機能の改善を目指すものである。これに対して、ベストサポर्टィブケア (best supportive care : BSC) では、病変に対する直接の治療は終了して、症状緩和と看取りなどにケアと支援の重点をおく。ときに患者の家族も BSC の対象となる。キャンサー・ボードなどで原発巣と中枢神経系の病変、全身状態を正確に評価したうえで、積極的治療のリスクが期待される効果を上回ると判断される場合、中枢神経の病態がすでに不可逆的で重篤な状態であると判断される場合、また患者自身の希望も考慮して選択される。神経学的症状の緩和方法には、ステロイド薬や抗てんかん薬などの投薬、多職種による神経学機能障害の援助が含まれる<sup>52</sup>。

#### 4. リスク因子と生存期間の予測

放射線治療や外科的治療の技術革新、そして薬物療法の進歩により、転移性脳腫瘍の治療を原発巣の特性や患者の臨床的な背景に基づいて個別化すべきであるという認識が広まっている。同時に、転移性脳腫瘍の患者の予後因子は非常に多岐にわたり、単純な方針では個々の適応判断には対応できないことも認識されている。さらに、治療方針の決定には、患者の将来の生存期間、生活像、全身治療の可能性、施設ごとに選択可能な治療モダリティを十分に把握する必要がある。

このような背景をもとに、1997年 Gaspar らは、Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 臨床試験に登録された 1,200 人のデータの後方視的解析をもとに、予後因子として Recursive Partition Analysis (RPA) 指標を発表した<sup>9</sup>。その後、この指標は多数の患者群で検証され、臨床研究における層別化因子として使用されてきた (表 3)<sup>53</sup>。しかし、RTOG-RPA 指標には、原発巣による分類がない、転移の個数が考慮されていない、最近の分子標的治療薬をはじめとする全身薬物療法の進歩に対応していないという弱点があった。

2008年 Sperduto らにより、4 件の RTOG 臨床研究データの多変量解析の結果から、Graded Prognostic Assessment (GPA) が発表された (表 4)<sup>54</sup>。これは有意なリスク因子の重要度によって点数化し、合計点グループごとに生存期間を提示する方法である。その後、GPA は転移性脳腫瘍の個数を加味し、原発巣ごとに分けた診断別指標に発展した。診断別 GPA では、乳がん、肺がん (小細胞および非小細胞)、消化器がん、悪性黒色腫、腎細胞がんの各疾患別に評価因子とスコアの割付けが決められており、それぞれ生存期間

を予測できる(表 5) 54)。GPA の他にも複数の予後予測スコアが提唱され、現在も検証が続けられるとともに、臨床試験の患者層別化因子として使用されている。各指標に用いられる Karnofsky performance status (KPS) については表 6 を参照いただきたい。

さらに、上記の群間比較から、患者ごとの生命予後を算出する方法として、リスク因子の合計点をノモグラムでプロットし、推定余命へ換算する方式が種々提案されている 55,56)。複数のがん種を含む場合と、原発がんに特異的なノモグラムを作成する場合がある(註釈: ノモグラムとは二次元の図表であり、既知のスコアから作成した直線上の目盛りを結ぶことにより、関数計算の解を求めることができる)。

前記の RTOG-RPA と GPA は、RTOG による臨床試験の多数のデータの後方視的解析に基づいてリスク因子と生存期間を推定したものである。対象は全脳照射を受けた肺がんや乳がんの症例が多く、したがってあくまで全脳照射を前提とした臨床の参考とすべきであり、STI が普及した日本の実情とは異なる可能性を念頭におく必要がある。また、GPA のスコア腫瘍摘出術後の生存期間とは関連したが、3 カ月後の生存率、合併症や PS の改善とは関連しなかったとの報告もある 57)。同様にノモグラムも後方視的に解析された評価であり、その治療体系はデータを収集した時期によって異なることにも注意が必要である。がんの全身療法や医療技術の急速な進歩を踏まえて、これらの予後予測は常に改訂されなければならない。

髄膜がん腫症にはこのような多数症例のデータを解析した指標は発表されていない。生存期間の延長に寄与する因子は、乳がんであること、PS が良好であること、原病の診断から髄膜がん腫症の診断まで1年以上経過していること、髄注化学療法などの報告がある 39)。

表 3 Recursive Partitioning Analysis (RPA) 9,52)

クラス	患者の特徴	生存期間 (月) (中央値)	
		オリジナル 1979～1993 年 9)	Review 1997～2008 年 52)
I	次のすべて KPS70%以上 65 歳未満 原発巣がコントロールされている 頭蓋外転移なし	7.1	15～29
II	KPS70%以上かつクラス I に該当しない	4.2	5.5～11
III	KPS60%以下	2.3	1.4～9

表 4 オリジナルの Graded Prognostic Assessment (GPA) のスコア因子 53)

スコア因子
-------



年齢
KPS
中枢神経系への転移の個数
頭蓋外への転移

表 5 診断別 GPA のスコア因子<sup>54)</sup>

診断	スコア因子
小細胞肺癌と非小細胞肺癌	年齢, KPS, 頭蓋外への転移, 脳転移の個数
悪性黒色腫	KPS, 脳転移の個数
乳がん	KPS, サブタイプ, 年齢
腎細胞がん	KPS, 脳転移の個数
消化器がん	KPS

表 6 Karnofsky Performance Status (KPS)

100%	正常, 臨床症状なし
90%	軽い臨床症状あるが, 正常の活動可能
80%	かなり臨床症状あるが, 努力して正常の活動可能
70%	自分自身の世話はできるが, 正常の活動・労働は不可能
60%	自分に必要なことはできるが, ときどき介助が必要
50%	病状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要
40%	動けず, 適切な医療および看護が必要
30%	全く動けず, 入院が必要だが死はさしせていない
20%	非常に重症, 入院が必要で精力的な治療が必要
10%	死期が切迫している
0%	死亡

## 5. 治療前評価と治療効果判定

### (1) 治療前画像診断

神経学的症状が急激に発生した場合、緊急の単純 CT で頭蓋内出血、急性水頭症、脳ヘルニアなどの正確な状況を把握しなければならない。鑑別診断、治療適応の判断、また STI の標的同定には、腫瘍自体の数や性質について、脳 CT よりも脳 MRI の感度が優れている<sup>55)</sup>。特に後頭蓋窩病変や髄膜がん腫症では脳 MRI による診断が望ましい。日本医学放射線学会／日本放射線科専門医会・医会編による「画像診断ガイドライン 2013 年版」によると、造影 MRI による画像診断を推奨している<sup>56)</sup>。通常量の造影剤では不明確な症例や単発の転移では造影剤を 2 倍量使用することが望ましいとされるが、他の撮像条件には規定はない。米国神経放射線学会の「MRI 画像診断ガイドライン」では、脳病変には切片厚 5mm 以下、切片間 2.5mm 以下、必要に応じてより薄いスライス厚にしてもよいとされている<sup>60)</sup>。

一方、STIの際には、頭部を固定後に、より薄いスライス厚（1～3mm厚）で3D撮影を行う。SRS単独では脳内の遠隔再発のリスクが高いことが明らかとなり、そのため可能な限り小病変を検出して治療標的とする試みがなされている。ただし、STIでは腫瘍体積の合計が生命予後や局所コントロールにおける有意な因子であるものの、転移の個数は重要な因子ではないとの報告がある<sup>61</sup>。

通常の診断用MRI画像と高分解能MRIで高用量の造影剤を用いた画像を比較した研究では、40%で新たに病変が発見されており、初回の病変数が多いほど新病変の頻度も高かった<sup>24</sup>。一方、転移性脳腫瘍の検出を目的として1.5テスラMRI画像を用いた136例の前向き研究では、造影剤の3倍量投与は偽陽性が増加するため、全ての症例に有用ではなく、通常量の造影剤では診断が未確定の症例や単発と診断された症例に限って推奨している<sup>62</sup>。このように、小さい病変や造影されにくい病変は、MRIでも検出しきれない可能性を念頭におく必要がある。

2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography（FDG ポジトロン断層法：FDG-PET検査）は、転移性脳腫瘍と脳とのコントラストが得られないため、転移性脳腫瘍の診断には適していない<sup>63</sup>。また、播種性病変を疑う症例では、造影前後のFLAIR画像とT1強調画像で小脳の矢状断および大脳の冠状断に注目すると、造影FLAIRで脳溝内の造影病変が明らかになる場合がある<sup>64</sup>。

## （2）治療前全身評価

原発巣がコントロールされているか、頭蓋外の重要臓器への転移の有無、その他の背景を確認するために、腫瘍マーカーを含む血液検査、循環器系検査、および一般的な身体所見による評価を行う。原発巣や他臓器への転移の評価にはFDG-PETが勧められ、それが実施困難な場合には体幹部の造影CTおよび骨シンチグラフィが勧められる<sup>65</sup>。ただし、原発巣のステージによってはFDG-PETが不要とされる<sup>66</sup>。治療方針の決定には、転移性脳腫瘍が制御されたと仮定して、その他の臓器、全身病態の評価による予後の推定が必須である。

## （3）治療効果判定

従来は生存期間と画像上の局所・脳内遠隔の制御が治療効果の判定指標とされることが多かったが、近年では神経学的症候、認知機能を含む高次機能、PS、QOLも治療効果の指標として重視される傾向にある<sup>49</sup>。手術摘出度の評価には、組織炎症と残存腫瘍の見極めのため、術後72時間以内の造影検査が推奨される。CTよりも造影MRIが空間分解能において優れている<sup>59,60</sup>。

### ①画像評価

局所の再発、遠隔再発、治療による浮腫などを観察するため、治療直後、1カ月後、その後は3カ月ごとに1年間後まで神経学的診察とMRI診断の継続が行われることが多いが、必要に応じて間隔を短縮する。1年後からは、脳を含む全身の状態を参考に間隔を判断する。

効果判定にはResponse Evaluation Criteria in Solid Tumors（RECIST）評価法、WHO評価法、Macdonald評価法、体積測定その他が用いられてきた<sup>66-68</sup>。なかでもRECIST

法は、固形がんの治療効果を評価するために開発され、腫瘍医にはなじみのある評価法である。おもな判定基準は、完全奏効 (complete response : CR) = 画像上で全標的病変の消失、部分奏効 (partial response : PR) = 長径の和が 30%以上減少、進行 (progressive disease : PD) = 最小の長径の和と比較して 20%以上増加、安定 (stable disease : SD) = PR には縮小が不十分かつ PD には増大が不十分である。より客観的に CR, PR を評価確定するには 4 週間以上の間隔で、また SD の確定には 6~8 週以上の間隔で再検査する。一方、髄膜がん腫瘍の画像評価は困難なことがあり、髄液所見、神経学的臨床所見を総合して判断する。

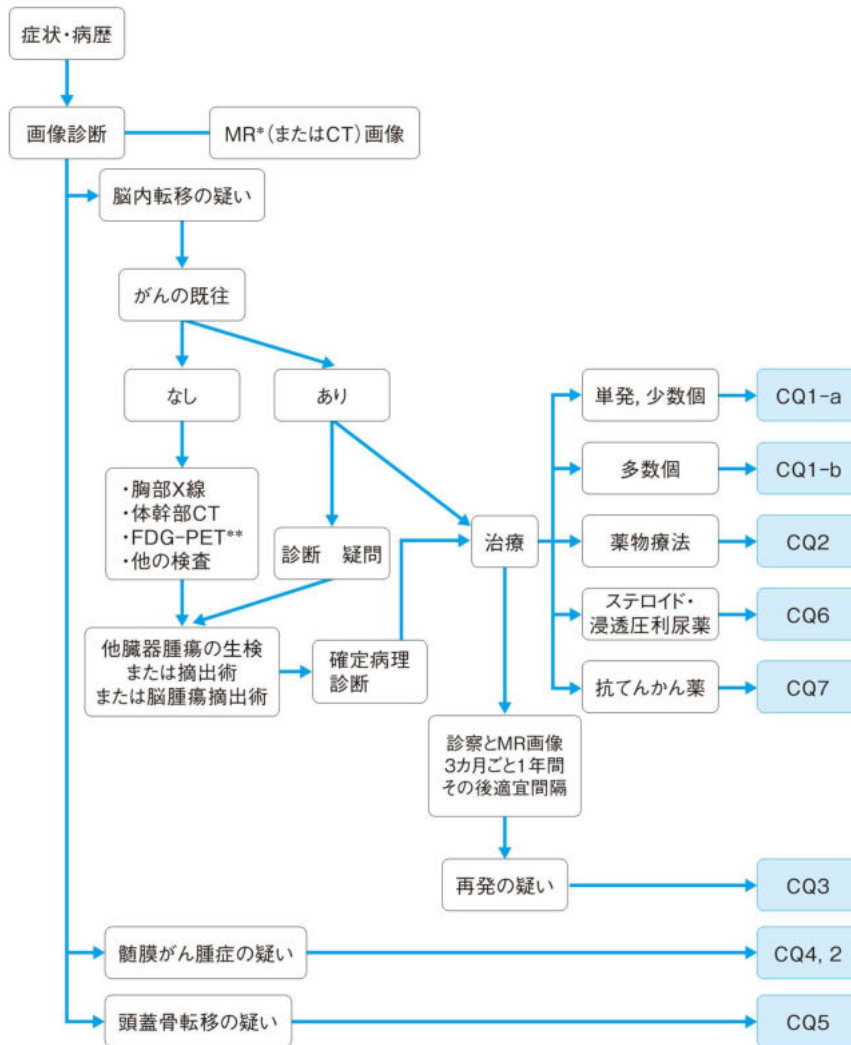
### ②放射線壊死の診断

STI 後の数カ月から約 1 年後に出現する放射線壊死と局所再発との鑑別は重要な課題である。出現時期、神経症状、通常の造影 MRI の所見などからは鑑別困難である。CT 灌流画像、MRI 灌流画像、MR スペクトロスコピー、拡散係数画像 (apparent diffusion coefficient map : ADC map)、単フォトン放射断層撮影装置 (single photon emission computed tomography : SPECT)、陽電子放射断層撮影 (PET) などが用いられるが、いずれも感度と特異性をさらに向上させる必要がある<sup>69)</sup>。

### ③生存期間

転移性脳腫瘍の診断後から、死亡までの生存期間をデータとすることが多い。前述のように、中枢神経死と、他臓器の障害による死亡とを分けることが理想であるが、がん末期の場合には、その鑑別はしばしば困難である。

1-5 フローチャート



\* T2強調, FLAIR, 造影 T1 強調, 拡散強調画像で評価することが望ましい。  
 \*\*原発巣が特定できないとき等

1-6 CQと推奨の一覧

Clinical Question		推奨	推奨 グレード
CQ1-a	単発あるいは少数個の転移性脳腫瘍の治療はどう選択するのか？	推奨 1 全脳照射を行う。	B
		推奨 2 KPS の良い症例で全摘出可能な腫瘍では腫瘍摘出術+全脳照射を行う。 ・単発の場合	B
		・少数個の場合	C1
		推奨 3 3cm 以下の腫瘍に対しては全脳照射に加えて定位放射線照射 (STI) を行う。 ・単発の場合	B
		・少数個の場合	B

		推奨 4 薬物療法に高感受性とされる腫瘍（小細胞肺癌など）を除き， <u>嚴重なフォローアップを前提に STI 単独治療を行う。</u>	<u>B</u>
		推奨 5 腫瘍の薬物療法感受性によっては薬物療法を行ってもよい。 (本章 CQ2 参照)	C1
		推奨 6 機能予後あるいは生命予後の改善が期待される場合には摘出術を行ってもよい。	C1
CQ1-b	多数個の転移性脳腫瘍の治療はどう選択するのか？	推奨 1 全脳照射を行う。	A
		推奨 2 全脳照射に STI を加えてもよい。	C1
		推奨 3 腫瘍の薬物療法感受性によっては薬物療法を行ってもよい。 (本章 CQ2 参照)	C1
		推奨 4 機能予後あるいは生命予後の改善が期待される場合には腫瘍摘出術を行ってもよい。	C1
		推奨 5 <u>腫瘍の個数, 体積の合計, 照射回数を十分に考慮し, 嚴重なフォローアップを前提に STI 単独治療を行ってもよい。</u>	<u>C1</u>
CQ2	転移性脳腫瘍の治療のなかで薬物療法(分子標的治療薬を含む)はどう選択するのか？	推奨 1 症候性または近い将来に脳局所治療を必要とする転移性脳腫瘍では，原則として放射線治療または腫瘍摘出術を優先する。	A
		推奨 2 薬物療法に高感受性とされる腫瘍では，全身薬物療法を単独または転移性脳腫瘍への局所治療と並行して行う。	B
		推奨 3 推奨 2 に該当しない固形腫瘍では，頭蓋外に明らかながん病変があり，かつ転移性脳腫瘍による症状がない場合には，転移性脳腫瘍および頭蓋外病変への効果を期待して全身薬物療法を優先してもよい。	C1
		推奨 4 髄膜がん腫症では，それぞれの腫瘍の薬物療法感受性を根拠として全身薬物療法または抗がん薬の髄腔内投与を行ってもよい。	C1
CQ3	再発の転移性脳腫瘍の治療はどう選択するのか？	推奨 1 全脳照射が行われていない症例に関しては全脳照射を追加するように勧められる。	C1
		推奨 2 定位放射線照射（STI）後の長径 3 cm 以下の新規脳内病変には STI を考慮してもよい。	C1
		推奨 3 全脳照射後の長径 3 cm 以下の再発には STI を行うよう勧められる。	C1
		推奨 4 腫瘍の種類によっては薬物療法を考慮してもよい。 (本章 CQ2 参照)	C1
		推奨 5 機能予後あるいは生命予後の改善が期待される場合には摘出術を考慮してもよい。	C1
CQ4	髄膜がん腫症に対する治療はどう選択するのか？	推奨 1 腫瘍の広がりおよび粗大病変の存在に応じて放射線治療を行うことが勧められる。	C1
		推奨 2 腫瘍の種類によって薬物療法を行ってもよい。	C1
		推奨 3 髄膜がん腫症に伴う水頭症には髄液シャントあるいはドレナージを行ってもよい。	C1

CQ5	頭蓋骨転移に対する治療はどうか？	推奨 1 症候性または近い将来に局所治療を必要とする頭蓋骨転移には放射線治療を行う。	B
		推奨 2 薬物療法に高感受性とされる腫瘍では、薬物療法を単独あるいは放射線治療と組み合わせて行うよう勧められる。	C1
		推奨 3 全身の転移性骨腫瘍を有する患者に対して、あるいは骨関連事象のリスクが高い頭蓋骨転移の場合、骨関連事象の発現を軽減するために、ビスホスホネート製剤（ゾレドロン酸）またはヒト型抗 RANKL（NFκB 活性化受容体リガンド）モノクローナル抗体薬（デノスマブ）を投与する。	B
		推奨 4 外科治療は、脳神経症状の早急な解除、静脈洞閉塞の回避、整容、または病理診断を目的に、厳格な適応判断のもとに行うよう勧められる。	C1
CQ6	転移性脳腫瘍に対するステロイドや浸透圧利尿薬はどうか？	推奨 1 神経症状を呈する腫瘍周辺の浮腫に対しては、ステロイドや浸透圧利尿薬を使用する。	B
CQ7	転移性脳腫瘍に対する抗てんかん薬はどうか？	推奨 1 てんかん発作の既往がある場合に使用することが勧められる。	C1
		推奨 2 てんかん発作の既往のない場合は、腫瘍摘出術および定位放射線照射の周術期などを除き、予防的な抗てんかん薬は使用しない。	C2
		推奨 3 抗てんかん薬を使用する場合は、抗がん薬を含めた他剤との薬物相互作用に注意する。	C1

### 1-7 ガイドライン統括委員会

本ガイドラインの作成にあたり、特定非営利活動法人 日本脳腫瘍学会脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会はガイドライン統括委員会の役割を果たしている。日本脳腫瘍学会脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会の構成委員と所属は別に記す。

### 1-8 成人転移性脳腫瘍ガイドライン改訂 working group

氏名	所属機関/専門分野	作成上の役割
青山 英史	新潟大学大学院医歯学総合研究科 腫瘍放射線医学分野/放射線治療科	委員
安藤 雄一	名古屋大学医学部附属病院 化学療法部/腫瘍内科	委員

園田 順彦	山形大学医学部 脳神経外科/脳神経外科	委員長
中洲 敏	社会医療法人誠光会草津総合病院 脳腫瘍治療科/脳神経外科	委員
中洲 庸子	滋賀医科大学脳神経外科・英語科/脳神経外科	委員
宮北 康二	国立がん研究センター中央病院 脳脊髄腫瘍科	委員
若林 俊彦	名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経外科/脳神経外科	委員

### 1-9 利益相反

特定非営利活動法人 日本脳腫瘍学会脳腫瘍診療ガイドライン拡大委員会の構成委員、ガイドライン改訂 working group 委員の利益相反は別に開示する。

### 1-10 改訂予定

2021年3月に改訂を行う予定である。

### 1-11 文献検索

今回の改訂では、初版の作成時に検索をした期限以降の2013年8月から2017年12月の時点までのMEDLINE、The Cochrane Libraryにて、brain metastases x clinical study or clinical trialを検索式として検索を行った。これら機械的文献検索以外に委員によるハンドサーチでの重要文献の追加も適宜行った。渉猟しえた転移性脳腫瘍に関する論文のなかで、各臨床的疑問（clinical question : CQ）に対してエビデンスのある、または臨床的重要な情報を提供すると考えられた論文を抽出した。

#### ◆文献

- 1) Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HA, et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer*. 2002;94(10):2698-2705  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12173339>.
- 2) Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2865-2872  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15254054>.
- 3) Aronson SM, Garcia JH, Aronson BE. Metastatic neoplasms of the brain: Their frequency in relation to age. *Cancer*. 1964;17(5):558-563  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=14159805>.
- 4) Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol*. 1978;19:579-592  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=570349>.
- 5) Takakura K, Sano K, Hojo S, et al. A Pathology of metastases affecting the central nervous system. In *Metastatic tumors of the central nervous system*. Takakura K, Sano K, Hojo S, et al, eds. Igaku-Shoin, Tokyo, 1982, pp.5-111

- 6) Nakasu Y, Mitsuya K. [Multidisciplinary management of brain metastases.] *Gan To Kagaku Ryoho*. 2010;37(2):204-210. Japanese  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20154474>.
- 7) Shibui S. [The present status and trend of brain tumors based on the data of the Brain Tumor Registry of Japan.] *Brain Nerve*. 2012;64(3):286-290. Japanese  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22402723>.
- 8) Mehta MP, Shapiro WR, Glantz MJ, et al. Lead-in phase to randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation for patients with brain metastases: centralized assessment of magnetic resonance imaging, neurocognitive, and neurologic end points. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3445-3453  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=12177105>.
- 9) 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 Oncol Biol Phys*. 1997;37(4):745-751  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9128946>.
- 10) Carden CP, Agarwal R, Saran F, et al. Eligibility of patients with brain metastases for phase I trials: time for a rethink? *Lancet Oncol*. 2008;9(10):1012-1017  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19071257>.
- 11) Delattre JY, Krol G, Thaler HT, et al. Distribution of brain metastases. *Arch Neurol*. 1988;45(7):741-744  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=3390029>.
- 12) Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, et al. Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer*. 1996;78(8):1781-1788  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8859192>.
- 13) 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(8):494-500  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2405271>.
- 14) Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol*. 1993;33(6):583-590  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8498838>.
- 15) Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer*. 1996;78(7):1470-1476  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8839553>.
- 16) Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, 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 randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9422):1665-1672  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15158627>.
- 17) Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(21):2483-91  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757720>.
- 18) Muacevic A, Wowra B, Siefert A, et al. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma Knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multi-centre phase III trial. *J Neurooncol*. 2008;87(3):299-307



- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18157648>.
- 19) Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*. 2011;29(2):134-141  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041710>.
  - 20) Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):387-395  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621620>.
  - 21) Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomized trial. *Lancet*. 2016;388(10055):2004-2014  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27604504>.
  - 22) Kihlström L, Karlsson B, Lindquist C. Gamma Knife surgery for cerebral metastases. Implications for survival based on 16 years experience. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1993;61 Suppl 1:45-50  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8115755>.
  - 23) Sheehan JP, Yen CP, Nguyen J, et al. Timing and risk factors for new brain metastasis formation in patients initially treated only with Gamma Knife surgery. Clinical article. *J Neurosurg*. 2011;114(3):763-768  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20225924>.
  - 24) Hanssens P, Karlsson B, Yeo TT, et al. Detection of brain micrometastases by high-resolution stereotactic magnetic resonance imaging and its impact on the timing of and risk for distant recurrences. *J Neurosurg*. 2011;115(3):499-504  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21639696>.
  - 25) Zimm S, Wampler GL, Stablein D, et al. Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer*. 1981;48(2):384-394  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7237407>.
  - 26) Sause WT, Crowley J, Eyre HJ, et al. Whole brain irradiation and intrathecal methotrexate in the treatment of solid tumor leptomeningeal metastases – a Southwest Oncology Group study. *J Neurooncol*. 1988;6(2):107-112  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3225633>.
  - 27) Nguyen TD, Abrey LE. Brain metastases: old problem, new strategies. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(2):369-388  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17512454>.
  - 28) Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, et al. Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1239-1246  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343559>.
  - 29) Quan AL, Videtic GM, Suh JH. Brain metastases in small cell lung cancer. *Oncology(Williston Park)*. 2004;18(8):961-972  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15328892>.
  - 30) Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. The effect of tumor subtype on the time from primary diagnosis to development of brain metastases and survival in patients with breast cancer. *J Neurooncol*. 2013;112(3):467-472

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23462853>.
- 31) Zakrzewski J, Geraghty LN, Rose AE, et al. Clinical variables and primary tumor characteristics predictive of the development of melanoma brain metastases and post-brain metastases survival. *Cancer*. 2011;117(8):1711-1720  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21472718>.
  - 32) Choi HJ, Cho BC, Sohn JH, et al. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: prognostic factors and outcome: brain metastasis from HCC. *J Neurooncol*. 2009;91(3):307-313  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18949445>.
  - 33) Velandar AJ, DeAngelis LM, Navi BB. Intracranial hemorrhage in patients with cancer. *Curr Atheroscler Rep*. 2012;14(4):373-381  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22528522>.
  - 34) Chamberlain MC. Leptomeningeal metastases: A review of evaluation and treatment. *J Neurooncol*. 1998;37(3):271-284  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9524085>.
  - 35) Waki F, Ando M, Takashima A, et al. Prognostic factors and clinical outcomes in patients with leptomeningeal metastasis from solid tumors. *J Neurooncol*. 2009;93(2):205-212  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19043775>.
  - 36) Wasserstrom WR, Glass JP, Posner JB. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors: experience with 90 patients. *Cancer*. 1982;49(4):759-772  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6895713>.
  - 37) Suki D, Hatiboglu MA, Patel AJ, et al. Comparative risk of leptomeningeal dissemination of cancer after surgery or stereotactic radiosurgery for a single supratentorial solid tumor metastasis. *Neurosurgery*. 2009;64(4):664-674  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19197219>.
  - 38) Ahn JH, Lee SH, Kim S, et al. Risk for leptomeningeal seeding after resection for brain metastases: implication of tumor location with mode of resection. *J Neurosurg*. 2012;116(5):984-993  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22339161>.
  - 39) Johannesen TB, Lien HH, Hole KH, et al. Radiological and clinical assessment of long-term brain tumour survivors after radiotherapy. *Radiotherapy Oncol*. 2003;69(2):169-176  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14643954>.
  - 40) Greene-Schloesser D, Robbins ME, Peiffer AM, et al. Radiation-induced brain injury: A review. *Front Oncol*. 2012;2:73  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22833841>.
  - 41) Khuntia D, Brown P, Li J, et al. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol*. 2006;24(8):1295-1304  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16525185>.
  - 42) Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(1):157-165  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14701778>.
  - 43) Soffietti R, Kocher M, Abacioglu UM, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy

- versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol.* 2013;31(1):65-72  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213105>.
- 44) Minniti G, Clarke E, Lanzetta G, et al. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: analysis of outcome and risk of brain radionecrosis. *Radiat Oncol.* 2011;6:48  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21575163>.
- 45) Wiggensraad R, Verbeek-de Kanter A, Kal HB, et al. Dose-effect relation in stereotactic radiotherapy for brain metastases. A systematic review. *Radiother Oncol.* 2011;98(3):292-297  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21316787>.
- 46) Stockham AL, Tievsky AL, Koyfman SA, et al. Conventional MRI does not reliably distinguish radiation necrosis from tumor recurrence after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol.* 2012;109(1):149-158  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22638727>.
- 47) Brown PD, Brown CA, Pollock BE, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with “radioresistant” brain metastases. *Neurosurgery.* 2002;51(3):656-665  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12188943>.
- 48) Meyners T, Heisterkamp C, Kueter JD, et al. Prognostic factors for outcomes after whole-brain irradiation of brain metastases from relatively radioresistant tumors: a retrospective analysis. *BMC Cancer.* 2010;10:582  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20977700>.
- 49) Slotman B, Faivre-Finn C, Kramer G, et al; EORTC Radiation Oncology Group and Lung Cancer Group. Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(7):664-672  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699816>.
- 50) Drappatz J, Wen PY. Chemotherapy and targeted molecular therapies for brain metastases. *Expert Rev Neurother.* 2006;6(10):1465-1479  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17078787>.
- 51) Soussain C, Ricard D, Fike JR, et al. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet.* 2009;374(9701):1639-1651  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19897130>.
- 52) Nieder C, Mehta MP. Prognostic indices for brain metastases--usefulness and challenges. *Radiat Oncol.* 2009;4:10  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19261187>.
- 53) Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(2):510-514  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17931798>.
- 54) Sperduto PW, Kased N, Roberge D, et al. Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol.* 2012;30(4):419-425  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22203767>.
- 55) Barnholtz-Sloan JS, Yu C, Sloan AE, et al. A nomogram for individualized estimation of survival among patients with brain metastasis. *Neuro Oncol.* 2012;14(7):910-918  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22544733>.

- 56) Ahn HK, Lee S, Park YH, et al. Prediction of outcomes for patients with brain parenchymal metastases from breast cancer (BC): a new BC-specific prognostic model and a nomogram. *Neuro Oncol.* 2012;14(8):1105-1113  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22693244>.
- 57) Jakola AS, Gulati S, Nerland US, et al. Surgical resection of brain metastases: the prognostic value of the graded prognostic assessment score. *J Neurooncol.* 2011;105(3):573-581  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21660540>.
- 58) Seute T, Leffers P, ten Velde GP, et al. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI) . *Cancer.* 2008;112(8):1827-1834  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18311784>.
- 59) 日本医学放射線学会編. 画像診断ガイドライン 2013年版. 金原出版, 東京, 2013, p84-85
- 60) ACR-ASNR Practice guideline for performing and interpreting magnetic resonance imaging (MRI) of the brain.  
[http://www.asnr.org/sites/default/files/guidelines/MRI\\_Brain.pdf](http://www.asnr.org/sites/default/files/guidelines/MRI_Brain.pdf)
- 61) Likhacheva A, Pinnix CC, Parikh NR, et al. Predictors of survival in contemporary practice after initial radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(3):656-661  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22898384>.
- 62) Sze G, Johnson C, Kawamura Y, et al. Comparison of single-and triple-dose contrast material in the MR screening of brain metastases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19(5):821-828  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9613494>.
- 63) Hendriks LE, Bootsma GP, de Ruyscher DK, et al. Screening for brain metastases in patients with stage III non-small cell lung cancer: Is there additive value of magnetic resonance imaging above a contrast-enhanced computed tomography of the brain? *Lung Cancer.* 2013;80(3):293-297  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23518381>.
- 64) Tsuchiya K, Katase S, Yoshino A, et al. FLAIR MR imaging for diagnosing intracranial meningeal carcinomatosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(6):1585-1588  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11373237>.
- 65) Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e211S-e250S  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649440>.
- 66) Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):205-216  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10655437>.
- 67) Jaffe CC. Measures of response: RECIST, WHO, and new alternatives. *J Clin Oncol.* 2006;24(20):3245-3251  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16829648>.
- 68) Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, et al. Response criteria for phase II

- studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol.* 1990;8(7):1277-1280  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2358840>.
- 69) Mitsuya K, Nakasu Y, Horiguchi S, et al. Perfusion weighted magnetic resonance imaging to distinguish the recurrence of metastatic brain tumors from radiation necrosis after stereotactic radiosurgery. *J Neurooncol.* 2010;99(1):81-88  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20058049>.

**CQ1-a** 単発あるいは少数個の転移性脳腫瘍の治療はどう選択するのか？**推奨 1**

全脳照射を行う。(推奨グレード B)

**推奨 2**

KPS の良い症例で全摘出可能な腫瘍では腫瘍摘出術＋全脳照射を行う。

- ・単発の場合 (推奨グレード B)
- ・少数個の場合 (推奨グレード C1)

**推奨 3**

3cm 以下の腫瘍に対しては全脳照射に加えて定位放射線照射 (STI) を行う。

- ・単発の場合 (推奨グレード B)
- ・少数個の場合 (推奨グレード B)

**推奨 4**

薬物療法に高感受性とされる腫瘍 (小細胞肺癌など) を除き, 嚴重なフォローアップを前提に STI 単独治療を行う。(推奨グレード B)

**推奨 5**

腫瘍の薬物療法感受性によっては薬物療法を行ってもよい。(推奨グレード C1, 本章 CQ2 参照)

**推奨 6**

機能予後あるいは生命予後の改善が期待される場合には摘出術を行ってもよい。(推奨グレード C1)

**CQ1-b** 多数個の転移性脳腫瘍の治療はどう選択するのか？**推奨 1**

全脳照射を行う。(推奨グレード A)

**推奨 2**

全脳照射に STI を加えてもよい。(推奨グレード C1)

**推奨 3**

腫瘍の薬物療法感受性によっては薬物療法を行ってもよい。(推奨グレード C1, 本章 CQ2 参照)

**推奨 4**

機能予後あるいは生命予後の改善が期待される場合には腫瘍摘出術を行ってもよい。(推奨グレード C1)

**推奨 5**

腫瘍の個数、体積の合計、照射回数を十分に考慮し、嚴重なフォローアップを前提に STI 単独治療を行ってもよい。(推奨グレード C1)

**解説**

定位放射線照射 (STI) の普及に伴い、転移性脳腫瘍の臨床研究は、単発もしくは少数個 (2~4 個) と多数個 (5 個以上) に分けて行われるようになった。しかしながら、MRI 撮像方法 (スライス厚、造影剤の使用量) によって、転移個数の判定が異なる場合がある点に注意が必要である。

転移性脳腫瘍の治療において、全脳照射は歴史的に標準治療として確立されたものである。2000 年代前半までは、主に全脳照射に腫瘍摘出術や STI などの局所照射を加える意義を検証するという観点でランダム化比較試験が行われてきた<sup>1-4)</sup>(いずれもレベル Ib)。2006 年に日本から 4 個以下 (3cm 以下) で全身状態が良好な症例を対象とした STI 単独治療と STI+全脳照射の併用治療のランダム化比較試験 (JROSG 99-1) が報告され、全脳照射を加えなくても生存期間に差は認めないことが証明された<sup>5)</sup>(レベル Ib)。一方、STI 単独治療が行われた場合には、局所の腫瘍再発率や頭蓋内の遠隔部再発が全脳照射を併用した群より有意に上昇することも示された。さらに、2011 年には EORTC から (EORTC22952-26001)、2016 年には Brown ら (NCCTG N0574) が、3 個以下の脳転移を対象として、STI 単独治療と STI+全脳照射 (EORTC は STI と手術摘出を含む) のランダム化比較試験を報告した。その結果も日本で行われたものと同様であり、局所治療後の全脳照射の追加による生存期間の延長は認められていない<sup>6,7)</sup>(レベル Ib)。一方、2016 年の小規模な RCT (59 例) の報告では、単発転移に対して 2 年生存期間および神経死の割合は、術後摘出腔に対する STI よりも全脳照射のほうが優れていた<sup>8)</sup>。

全脳照射を施行することの患者の QOL や認知機能に与える影響については議論をされているところである。日本と EORTC の研究では、KPS を指標とした QOL を維持する期間には差がなかった<sup>5,6)</sup>(いずれもレベル Ib)。認知機能については、4 カ月の時点での記銘力 (Hopkins Verbal Learning Test-Revised) が全脳照射群で有意に低下したとする報告と、逆に照射後 2 年頃までは全脳照射による腫瘍再発予防効果によって認知機能 (MMSE) が維持されるとする報告がある<sup>8-10)</sup>(いずれもレベル Ib)。他に腫瘍制御率と認知機能温存率の相関性を示した別の報告もある<sup>11)</sup>(レベル Ib)。

このような議論を元に、前述の NCCTG N0574 試験は、認知機能の評価をプライマリーエンドポイントとして STI 単独治療と STI+全脳照射を比較した<sup>7)</sup>。2016 年の報告では、照射後 3 カ月目の QOL および認知機能は STI 単独治療群で有意に良好で、12 カ月目での

認知機能にも有意差があった(レベル Ib)。一方、標準治療とされてきた全脳照射について、手術・STI が適応にならない非小細胞性肺癌脳転移患者に対する best supportive care とのランダム化比較試験が 2016 年に報告された (QUARTS) <sup>12)</sup>。60 歳未満などの subgroup で全脳照射の有効性が示唆されたが、全体では best supportive care と比較して全生存期間や QOL での差が認められなかった (レベル Ib)。したがって、治療法と治療タイミングは各症例・原発巣の状態に応じた個別の選択がさらに重要になると考えられる。

これらのことを踏まえ、以下にこれまで論文報告されたランダム化比較試験の結果をもとに各治療法を概説する。なお、以下の研究はいずれも放射線治療の感受性が高い小細胞肺癌や悪性リンパ腫、胚細胞腫瘍からの脳転移、また小児例が除外された研究である点にも注意されたい。

## 1. 単数あるいは少数 (2~4 個) の転移性脳腫瘍

### (1) 全脳照射単独群と腫瘍摘出術+全脳照射群の比較

単発の転移性脳腫瘍を対象とした全脳照射単独群と腫瘍摘出術+全脳照射群のランダム化比較試験は 3 つある。

1990 年に Patchell らは、KPS 70 以上の 48 例に対して全脳照射単独群 (36 Gy/12 分割) と腫瘍摘出術+全脳照射群の比較試験を行った<sup>1)</sup> (レベル Ib)。その結果、生存期間中央値は腫瘍摘出術+全脳照射群の 40 週に対して全脳照射単独群では 15 週であり、腫瘍摘出術+全脳照射群で有意に生存期間中央値の延長を認めた。また、局所再発割合は全脳照射単独群の 52%に対して腫瘍摘出術+全脳照射群では 20%と優れており、治療後の KPS も腫瘍摘出術+全脳照射群で優っていた。

続いて、1993 年に Vecht らも、WHO スケール 2 (日中の 50%以上離床している) よりも状態の良い 63 例を対象とする全脳照射単独群と腫瘍摘出術+全脳照射群の試験結果を報告した<sup>2)</sup> (レベル Ib)。その結果、生存期間中央値は全脳照射単独群の 6 カ月に対して腫瘍摘出術+全脳照射群では 10 カ月であり、腫瘍摘出術+全脳照射群が生存期間で有意に上回っていた。また、原発巣がコントロールされている場合の腫瘍摘出術+全脳照射群の生存期間は 12 カ月であることから、腫瘍摘出術を加えることの有効性は原発巣がコントロールされている場合に特に顕著であった。

これに対して、1996 年に米国の Mintz らは KPS 50 以上の 84 例を対象とした同様の試験を報告した<sup>3)</sup> (レベル Ib)。生存期間中央値は全脳照射単独群 6.3 カ月、腫瘍摘出術+全脳照射群 5.6 カ月であり、生存期間の延長は示されなかった。その理由として、対象集団の KPS が低かったこと、原発巣がコントロールされていない患者が多く含まれていたために頭蓋外病変が重要な予後因子であったことが考えられている。

### (2) 腫瘍摘出術単独群と腫瘍摘出術+全脳照射群の比較

単発の転移性脳腫瘍を対象とした腫瘍摘出術単独群と腫瘍摘出術+全脳照射群のランダム化比較試験は 2 つある。

1998 年に Patchell らは腫瘍摘出術単独群と腫瘍摘出術+全脳照射群 (50.4 Gy/28 分割) を比較した 95 例の試験結果を報告している<sup>13)</sup> (レベル Ib)。全生存期間に有意差は認めら



れなかったが、脳内の局所再発率が腫瘍摘出術+全脳照射群の18%に対して、腫瘍摘出術単独群では70%と有意に多かった。

また、2011年に報告されたEORTC 22952-26001試験では、1~3個の転移性脳腫瘍を有する症例を対象に、STI単独群もしくは腫瘍摘出術単独群に対して、それらに全脳照射を追加した群の比較を行っている<sup>6)</sup>(レベルIb)。全体347例のうち279例(81%)は単発の転移性脳腫瘍であった。その結果、STI単独群もしくは腫瘍摘出術単独群と比較して、全脳照射の追加により術後2年時の局所再発率は59%から27%、新規病変の出現は42%から23%にいずれも有意に減少していた。しかしながら、全脳照射の追加による全生存期間の延長効果は認められなかった。また、試験登録時の転移個数別のサブグループ解析は示されていない。2013年に本試験のhealth-related quality of life (HRQOL)に関する研究結果が報告されており、STI単独群もしくは腫瘍摘出術単独群と比較して、それらに全脳照射を追加した群ではHRQOLの複数の指標で一時的な低下が認められていた<sup>14)</sup>(レベルIb)。

単施設の後方視的研究ではあるが、Bindalらが3個までの転移性脳腫瘍の全摘出術を受けた患者と、リスク因子を対応させた単発の転移性脳腫瘍の患者をそれぞれ26例抽出して比較した<sup>15)</sup>(レベルIII)。全例で摘出術後に全脳照射(30 Gy/10分割)が行われていた。全症例の46%が悪性黒色腫であった点に注意が必要であるが、生存期間と局所コントロールには有意差がなかった。

#### (3) 全脳照射単独群とSTI+全脳照射併用群の比較

少数個の転移性脳腫瘍を対象とした全脳照射単独群とSTI+全脳照射併用群のランダム化比較試験は2つある。そのうち1つは患者集積が不良であり結論を得るに至らなかった。

RTOGによって行われた研究(RTOG9508)では、総登録数331例のうち、186例(56%)が単発性であった。全331例を用いた両治療群間の生存期間に有意差は認めなかったが、単発のみを扱ったサブグループ解析において、生存期間中央値は全脳照射単独群とSTI+全脳照射併用群でそれぞれ4.9カ月、6.5カ月であり、STI+全脳照射併用群で有意に良好であった<sup>10)</sup>(レベルIb)。

#### (4) STI単独群とSTI+全脳照射併用群の比較

単発もしくは少数個の転移性脳腫瘍を対象としたSTI単独群とSTI+全脳照射併用群を比較したランダム化比較試験は4つある。

このうち4個以下の転移性脳腫瘍を対象として日本で行われた研究(JROSG 99-1)では、総登録数132例のうち単発の転移性脳腫瘍は68例であったが、単発例のみのサブグループ解析は行われていない<sup>5)</sup>(レベルIb)。全体の生存期間はSTI単独群で8.0カ月、STI+全脳照射併用群で7.5カ月であり有意差は認められなかった。

前述のEORTC 22952-26001試験では、脳腫瘍摘出術もしくはSTIののち、全脳照射と経過観察が比較されている<sup>6)</sup>(レベルIb)。単発の転移性脳腫瘍のみのサブグループ解析は示されていないが、局所治療(脳腫瘍摘出術もしくはSTI)のみの群とそれに全脳照射を加えた群の生存期間中央値はそれぞれ10.7カ月と10.9カ月であり、やはり両群間に有意差を認めなかった。しかし、転移性脳腫瘍が死因となった割合は局所治療のみの群では44%であり、全脳照射併用群の28%よりも有意に高かった。

一方, MD Anderson Cancer Center で行われた試験は 3 個以下の転移性脳腫瘍を対象としており, 総登録数 58 例のうち単発の転移性脳腫瘍は 33 例であった。しかし, STI+全脳照射併用群で認知機能低下が認められたため途中で中止となっており, 単発例のみの解析も行われていない<sup>16)</sup> (レベル Ib)。

2016 年に報告された, 3 個以下の脳転移に対する NCCTG N0574 試験でも, 登録者数 213 名で生存期間は STI 単独治療群 10.4 カ月, 全脳照射併用群 7.4 カ月と有意差はなかった。また年齢, 全身転移の状況, 脳転移の個数による差も認められなかった<sup>7)</sup> (レベル Ib)。

また, 頭蓋内の腫瘍制御については, 4 つの試験すべてにおいて, STI (あるいは腫瘍摘出術) を行った局所および頭蓋内遠隔部再発の制御は全脳照射併用群で有意に優れていたと報告されている。

2015 年に報告された, JROSG 99-1 試験の二次解析で, 非小細胞性肺がんの 88 例のうち DS-GPA 値 2.5-4.0 の群では生存期間の有意な延長が全脳照射併用群で認められた (STI+全脳照射併用 16.7 カ月 vs STI 単独 10.6 カ月)<sup>17)</sup>。一方, NCCTG N0574 試験を除く 3 件の RCT について 2015 年の meta-analysis では, 全生存期間の差は 2 つの治療群で差がなかったものの, 50 歳以下の患者では STI 単独治療でも遠隔転移をきたす確率は高くなく, この年齢群では STI 単独治療群の生存期間が延長していた<sup>18)</sup> (レベル Ia)。生存期間に関して全脳照射を追加して益のある subgroup に関しては, まだ議論を重ねる必要があると考えられる。

これらの結果と前述の認知機能に対する全脳照射の影響を踏まえて嚴重なフォローアップが行えることを前提に, 少数個で腫瘍サイズが大きくない場合には STI 単独治療推奨できると結論づけられる。

#### (5) STI 単独群と腫瘍摘出術+全脳照射群の比較

2008 年に Muacevic らが報告した STI 単独群と腫瘍摘出術+全脳照射群のランダム化比較試験は, 患者登録が進まず途中で中止となっている<sup>19)</sup> (レベル Ib)。STI 単独群 31 例と腫瘍摘出術+全脳照射群 33 例の解析では, 生存期間, 中枢神経病変による死亡に差は認められなかった。STI は低侵襲であり治療期間も短いこと, 局所制御率も高いことから, 遠隔部の再発に対する救済的な STI の効果についてさらに評価が必要としている。

#### (6) STI+全脳照射併用群と腫瘍摘出術+全脳照射群の比較

STI+全脳照射併用群と腫瘍摘出術+全脳照射群のランダム化比較試験については, 2011 年に Roos らより報告されているが, この試験も患者登録が進まず途中で中止となっている<sup>20)</sup> (レベル Ib)。一方, 後方視的研究では, STI+全脳照射併用群と腫瘍摘出術+全脳照射群に生存期間の差が認められていない。Rades らは, 1~3 個の転移性脳腫瘍に対して 52 例ずつのマッチドペア分析を報告している。その結果, 単変量解析では STI+全脳照射併用群が 1 年後の生存割合, 頭蓋内および局所の制御割合において腫瘍摘出術+全脳照射群よりも優れていたが, 多変量解析では生存割合に有意差は認められなかった<sup>21)</sup> (レベル III)。

2017 年に日本臨床腫瘍研究グループ (JCOG) から腫瘍摘出術+全脳照射群と腫瘍摘出術+STI 群とのランダム化比較試験 (JCOG0504) の総括報告書が公表された<sup>22)</sup>。この試験は 4 個以下の転移性脳腫瘍に対して実施され, 他の研究と同様に全生存期間に有意差は

なく、全脳照射に対する SRS の非劣性が証明された。この試験でも脳内無増悪生存期間は全脳照射群で優れていたが、MMSE 評価および performance status に有意差は検出されなかった。

## 2. 多数個の転移性脳腫瘍

多発性の転移性脳腫瘍に対する標準治療は歴史的に全脳照射である。放射線治療と対症療法（ステロイド内服）を比較したランダム化比較試験は、1971 年の Horton らの報告がある<sup>23)</sup>（レベル Ib）。本試験の結果、対症療法（ステロイド内服）のみの群と全脳照射群の生存期間中央値はそれぞれ 10 週と 14 週であった。これ以降、標準治療を全脳照射と据えてさまざまな臨床試験が行われてきた。2016 年に報告された、前述の QUARTZ 試験は、非小細胞肺癌からの脳転移に対して、摘出術や SRS の適応がない患者 534 人を対象とし、best supportive care のみと全脳照射のランダム化比較試験である<sup>12)</sup>。5 個以上の病変を有する患者が 32.6%を占め、この群では全脳照射のほうが HR 1.37 (95%CI : 1.01-1.86) で生存期間の延長を示した（レベル Ib）。

全脳照射のスケジュールが治療成績に及ぼす影響については、複数のランダム化比較試験で検討されてきた。それらのスケジュールには、20Gy/4~5 分割、30Gy/15 分割、30Gy/10 分割、40Gy/20 分割などが含まれる<sup>4,24-27)</sup>（いずれもレベル Ib）。スケジュール間で生存期間の有意差は示されていないが、頭蓋内腫瘍制御は 20Gy/4~5 分割と 40Gy/20 分割を比較した 2 つのランダム化比較試験において 40Gy/20 分割が有意に優れていた<sup>4,24)</sup>（いずれもレベル Ib）。神経機能障害については、加速過分割 54.4Gy/34 分割と 30Gy/10 分割では差はなかったと報告されている<sup>28)</sup>（レベル Ib）。

4 または 5 個以上の転移性脳腫瘍を対象として腫瘍摘出術の意義を検証した研究は報告されておらず、単施設の後方視的研究が数件報告されているのみである。単発・多発の転移性脳腫瘍に対する腫瘍摘出術の効果を後方視的に検討した Paek らの報告では、多発転移か単発転移であるかは手術後の生存期間に有意な影響を与えず、RPA クラス I のみが有意な因子であった<sup>29)</sup>（レベル III）。この研究では、76 例が多発の転移性脳腫瘍であったが転移個数は記載されていない。また、Iwadate らの単発・多発の転移性脳腫瘍 138 例の解析では、全摘・亜全摘以上の症例において単発転移と多発転移の間に生存期間の有意差は認められなかった<sup>30)</sup>（レベル III）。

JLGK 0901 試験は我が国の多施設による非ランダム化介入試験で、10 個以下の転移病変に対する SRS 単独治療を行い、治療後生存期間を比較して 2014 年に発表された<sup>31)</sup>。対象は病変の最大長径 3cm 未満、最大体積 10ml 未満、合計体積 15ml 以下として、1,194 例が登録された。治療後 72%に全身薬剤治療が行われ、13%で局所再発、58%で脳内新規病変が出現しており、その 77%に対してサルベージ治療が行われた。結果は、病変 1 個の群で生存期間が有意に長く（13.6 カ月）、2~4 個と 5~10 個の群間には（各々 10.8 カ月）差がなかった（レベル II a）。この試験の結果、合計体積 15ml 以下の 10 個以下の病変に対して SRS 単独治療と、その後の注意深い経過観察とサルベージ治療が推奨される選択肢のひとつとなった。

## ◆文献

- 1) 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(8):494-500(レベル 1b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2405271>.
- 2) Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, et al. Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol*. 1993;33(6):583-590(レベル 1b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=8498838>.
- 3) Mintz AH, Kestle J, Rathbone MP, et al. A randomized trial to assess the efficacy of surgery in addition to radiotherapy in patients with a single cerebral metastasis. *Cancer*. 1996;78(7):1470-1476(レベル 1b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8839553>.
- 4) Davey P, Hoegler D, Ennis M, et al. A phase III study of accelerated versus conventional hypofractionated whole brain irradiation in patients of good performance status with brain metastases not suitable for surgical excision. *Radiother Oncol*. 2008;88(2):173-176(レベル 1b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18555546>.
- 5) Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(21):2483-2491(レベル 1b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757720>.
- 6) Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant Whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. *J Clin Oncol*. 2011;29(2):134-141(レベル 1b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21041710>.
- 7) Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al. Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(4):401-409(レベル 1b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27458945>.
- 8) Kepka L, Tyc-Szczepaniak D, Bujko K, et al. Stereotactic radiotherapy of the tumor bed compared to whole brain radiotherapy after surgery of single brain metastasis: Results from a randomized trial. *Radiother Oncol*. 2016;121(2):217-224(レベル 1b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27793446>.
- 9) Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1037-1044(レベル 1b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801201>.
- 10) Aoyama H, Tago M, Kato N, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(5):1388-1395(レベル 1b)

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17674975>.
- 11) Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, et al. Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole-brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2004;22(1):157-165(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14701778>.
  - 12) Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomized trial. *Lancet*. 2016;388(10055):2004-2014(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27604504>.
  - 13) Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Postoperative radiotherapy in the treatment of single metastases to the brain: a randomized trial. *JAMA*. 1998;280(17):1485-1489(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9809728>.
  - 14) Soffiotti R, Kocher M, Abacioglu U, et al. A European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial of adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation in patients with one to three brain metastases from solid tumors after surgical resection or radiosurgery: quality-of-life results. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):65-72(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23213105>.
  - 15) Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, et al. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg*. 1993;79(2):210-216(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8331402>.
  - 16) Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, 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 randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9422):1665-1672(レベル Ib)
  - 17) Aoyama H, Tago M, Shirato H; Japanese Radiation Oncology Study Group 99-1 (JROSG 99-1) Investigators. Stereotactic Radiosurgery With or Without Whole-Brain Radiotherapy for Brain Metastases: Secondary Analysis of the JROSG 99-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2015;1(4):457-464(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181254>.
  - 18) Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, et al. Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(4):710-717(レベル Ia)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25752382>.
  - 19) Muacevic A, Wowra B, Siefert A, et al. Microsurgery plus whole brain irradiation versus Gamma knife surgery alone for treatment of single metastases to the brain: a randomized controlled multi-center phase III trial. *J Neurooncol*. 2008;87(3):299-307(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=18157648>
  - 20) Roos DE, Smith JG, Stephens SW. Radiosurgery versus surgery, both with adjuvant whole brain radiotherapy, for solitary brain metastases: a randomised controlled trial. *Clin Oncol*. 2011;23(9):646-651(レベル Ib)

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21592754>.
- 21) Rades D, Kueter JD, Veninga T, et al. Whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery (WBRT+SRS) versus surgery plus whole brain radiotherapy (OP+WBRT) for 1-3 brain metastases: results of a matched pair analysis. *Eur J Cancer*. 2009;45(3):400-404(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19062269>.
- 22) 日本臨床腫瘍研究グループ ホームページ WWW.jcog.jp/document/s\_0504.pdf
- 23) Horton J, Baxter DH, Olson KB. The management of metastases to the brain by irradiation and corticosteroids. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1971;111(2):334-336(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5541678>.
- 24) Graham PH, Bucci J, Browne L. Randomized comparison of whole brain radiotherapy, 20 Gy in four daily fractions versus 40 Gy in 20 twice-daily fractions, for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(3):648-654(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836153>.
- 25) Kurtz JM, Gelber R, Brady LW, et al. The palliation of brain metastases in a favorable patient population: a randomized clinical trial by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1981;7(7):891-895(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6171553>.
- 26) Priestman TJ, Dunn J, Brada M, et al. Final results of the Royal College of Radiologists' trial comparing two different radiotherapy schedules in the treatment of cerebral metastases. *Clin Oncol*. 1996;8(5):308-315(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8934050>.
- 27) Murray KJ, Scott C, Greenberg HM, et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9104. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39(3):571-574(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9336134>.
- 28) Regine WF, Scott C, Murray K, et al. Neurocognitive outcome in brain metastases patients treated with accelerated-fractionation vs. accelerated-hyperfractionated radiotherapy: an analysis from Radiation Therapy Oncology Group Study 91-04. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;51(3):711-717(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11597813>.
- 29) Paek SH, Audu PB, Sperling MR, et al. Reevaluation of surgery for the treatment of brain metastases: review of 208 patients with single or multiple brain metastases treated at one institution with modern neurosurgical techniques. *Neurosurgery*. 2005;56(5):1021-1034, discussion 1021-1034(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15854250>.
- 30) Iwate Y, Namba H, Yamaura A. Significance of surgical resection for the treatment of multiple brain metastases. *Anticancer Res*. 2000;20(1B):573-7(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10769728>.
- 31) Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLKG0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2014;15(4):387-95(レベルⅡa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24621620>.

**CQ2** 転移性脳腫瘍の治療のなかで薬物療法（分子標的治療薬を含む）はどう選択するのか？

#### 推奨 1

症候性または近い将来に脳局所治療を必要とする転移性脳腫瘍では、原則として放射線治療または腫瘍摘出術を優先する。(推奨グレード A)

#### 推奨 2

薬物療法に高感受性とされる腫瘍では、全身薬物療法を単独または転移性脳腫瘍への局所治療と並行して行う。(推奨グレード B)

#### 推奨 3

推奨 2 に該当しない固形腫瘍では、頭蓋外に明らかながん病変があり、かつ転移性脳腫瘍による症状がない場合には、転移性脳腫瘍および頭蓋外病変への効果を期待して全身薬物療法を優先してもよい。(推奨グレード C1)

#### 推奨 4

髄膜がん腫症では、それぞれの腫瘍の薬物療法感受性を根拠として全身薬物療法または抗がん薬の髄腔内投与を行ってもよい。(推奨グレード C1)

#### 解説

一般に薬物療法の転移性脳腫瘍に対する局所効果は放射線治療や腫瘍摘出術と比較して劣るため、症状を有する転移性脳腫瘍では原則として放射線治療または腫瘍摘出術を優先する。

がん薬物療法の進歩による予後の改善とともに、転移性脳腫瘍が特に無症状で発見される機会が増えている。これら転移性脳腫瘍に対する全身薬物療法の適応は、血液脳関門による薬物分布の制限を考慮しつつも、それぞれの腫瘍の薬物療法に対する感受性を根拠として判断する。特に良好な予後が期待できる場合には、全脳照射による晩期障害の回避を目的に薬物療法を優先してもよい。

#### 1. 脳転移を有する、薬物療法に高感受性とされる腫瘍（頭蓋内原発を除く胚細胞腫瘍、絨毛がんあるいは中枢神経原発を除く悪性リンパ腫など）

転移性脳腫瘍に対しても全身薬物療法は有効な治療手段であるため、全身薬物療法を単独、または転移性脳腫瘍への局所治療と並行して行う。

中枢神経系原発を除く非ホジキンリンパ腫の中枢神経系への転移はほとんどが髄膜がん腫症である。中枢神経系への移行が良好であるメトトレキサート (MTX) の高用量全身投与 (3g/m<sup>2</sup> 以上) を含む薬物療法を行う。髄膜がん腫症では抗がん薬の髄腔内投与を考慮す

るが、MTX やシタラピンが使用される。脳転移または髄膜がん腫症を有する 20 例の後方視的検討では、高用量 MTX とイホスファミドの全身投与により 12 例の完全奏効 (CR) と 6 例の部分奏効を認めた<sup>1)</sup> (レベル III)。中枢神経病変に対するリツキシマブの全身投与の意義は明らかではない。

非ホジキンリンパ腫のうち特に中枢神経再発のリスクが高い場合には、予防的に高用量 MTX の全身投与または抗がん薬の髄腔内投与を行う。標準治療である R-CHOP (抗 CD20 モノクローナル抗体リツキシマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、プレドニゾロン) に高用量 MTX を併用した 65 例の後方視的解析によると、中枢神経系の再発は 2 例 (3%) に認めた<sup>2)</sup> (レベル III)。また、全身薬物療法により CR が得られた 68 例のうち、髄腔内投与を行わなかった 39 例では中枢神経系の再発を 6 例 (15%) に認めたが、予防的に MTX とヒドロコルチゾンの髄腔内投与を行った 29 例では中枢神経系の再発を認めなかった<sup>3)</sup> (レベル II a)。

頭蓋内原発を除く胚細胞腫瘍の転移性脳腫瘍患者では、全身薬物療法を初回治療として単独、または脳局所の放射線治療もしくは腫瘍摘出術と併用して行う<sup>4)</sup> (レベル III)。薬物療法未実施の小細胞肺癌の転移性脳腫瘍患者では、転移性脳腫瘍に対する腫瘍縮小効果は頭蓋外病変と同等という報告と頭蓋外病変と比較して低いという報告がある<sup>5)</sup> (レベル III)。

## 2. 無症状の脳転移を有する、薬物療法に高感受性とはされない固形腫瘍

頭蓋外に明らかながん病変があり、かつ転移性脳腫瘍による症状がない、または近い将来において脳局所治療を必要としない場合には、それぞれの腫瘍の薬物療法に対する感受性を根拠として全身薬物療法を行ってもよい。全身薬物療法によって転移性脳腫瘍および頭蓋外病変への効果が期待できるため、頭蓋外病変のコントロールによる予後の改善、全脳照射を遅らせることによる晩期障害の回避が期待できる可能性がある。髄膜がん腫症に対する MTX の髄腔内投与の有用性は十分には確立されておらず、血液毒性や薬剤性白質脳症などの副作用が問題になる。乳がん、肺がん、悪性リンパ腫を含む髄膜がん腫症 52 例に対して MTX またはチオテパ(国内販売中止)の髄腔内投与を比較した試験では、16 例 (31%) で髄液細胞診は陰性となったが、いずれにおいても神経症状の改善は得られず、39 例 (75%) は 8 週以内に神経症状が増悪した<sup>6)</sup> (レベル Ib)。

乳がんの転移性脳腫瘍患者または髄膜がん腫症に対して、経口フッ化ピリミジン薬であるカペシタピンの有効性を示す症例報告がある<sup>7)</sup> (レベル IV)。ヒト上皮成長因子受容体 HER2/neu 陽性乳がんでは、抗 HER2 モノクローナル抗体であるトラスツズマブによる予後の改善と、トラスツズマブの脳内移行が血液脳関門のために不良であることから、これらの結果として転移性脳腫瘍を来す症例が増加している。一方、ペルツズマブとトラスツズマブエムタンシン (T-DM1) の第 III 相試験のサブ解析では、それぞれ頭蓋内病変に対する有効性が示唆されている<sup>8,9)</sup> (いずれもレベル III)。現在のところ、HER2 陽性乳がんの転移性脳腫瘍の診断時において全身病変が増悪していない場合、全身薬物療法の内容は変更せずに転移性脳腫瘍への局所治療を並行して行う考え方が一般的である<sup>10)</sup> (レベル V)。また、脳転移による症状がない HER2 陽性乳がんの転移性脳腫瘍患者では、HER2 および



EGFR の 2 つのチロシンキナーゼ受容体を阻害する経口の低分子化合物ラパチニブとカペシタビンの併用療法を行ってもよい。フランスで行われた第Ⅱ相試験 (LANDSCAPE 試験) では、44 例のうち 29 例 (66%) で転移性脳腫瘍の縮小が認められ、病勢進行までの期間中央値は 5.5 カ月であった 11 (レベルⅡb)。この試験には頭痛などの軽度の神経症状を有する患者が含まれており、そのうち 6 割で症状の改善を認めた。乳がんの髄膜がん腫瘍に対して MTX の髄腔内投与が行われることがあるが、小規模の比較試験によると全身投与のみと比較して髄腔内投与を併用する意義は認められていない 12 (レベルⅡa)。

非小細胞肺癌では無症状の転移性脳腫瘍を有する患者に対する初回治療としての全身薬物療法の有用性を示す報告がある。全身薬物療法を行った群と全脳照射後に全身薬物療法を行った群を比較した試験では、薬物療法による頭蓋内外の腫瘍縮小効果はほぼ同等であり、また両群間の生存期間に差を認めなかった 13 (レベルⅡb)。また、無症状の転移性脳腫瘍を有する 43 例に対して、初回治療としてシスプラチンとペメトレキセドの併用療法を行った第Ⅱ相試験では、転移性脳腫瘍の縮小を 18 例 (42%) に認めた 14 (レベルⅡb)。一方、上皮成長因子受容体 (EGFR) 変異を有する非小細胞肺癌では、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブによる転移性脳腫瘍や髄膜がん腫瘍に対する効果が報告されている 15,16 (それぞれレベルⅡa, Ⅱb)。また、ALK 融合遺伝子を有する非小細胞肺癌でも、クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブによる転移性脳腫瘍に対する効果が報告されている 17-19 (それぞれレベルⅣ, Ⅱa, Ⅱa)。

腎がんでは、スニチニブを中心とするチロシンキナーゼ阻害薬など分子標的治療薬により治療効果が飛躍的に向上しており、転移性脳腫瘍を有する場合の安全性について報告されている。スニチニブの拡大アクセス (患者救済のために未承認薬の使用を認める制度) の対象となった患者の後方視的解析では、転移性脳腫瘍を有する 324 例のうち 30 例 (9%) に腫瘍縮小を認め、無増悪生存期間中央値は 5.3 カ月であり、全体 4,543 例の奏効割合 16%、無増悪生存期間中央値 9.4 カ月と比較すると効果が乏しいことが示唆された 20 (レベルⅢ)。一方、ソラフェニブの欧州における拡大アクセスの解析では、転移性脳腫瘍を有する 28 例の安全性と無増悪生存期間は全体 1,150 例と同等であった 21 (レベルⅢ)。アキシチニブ、mTOR 阻害薬テムシロリムスやエベロリムスによる腎がんの転移性脳腫瘍に対する効果は明らかではない。

悪性黒色腫では、従来の殺細胞性抗がん薬の有効性は確立しておらず、腫瘍摘出術と放射線治療が主体である。しかし、細胞障害性 T リンパ球抗原 4 (CTLA-4) に対するモノクローナル抗体イピリムマブ 22 (レベルⅡa)、BRAF 遺伝子変異 (主に V600E) を有する悪性黒色腫では BRAF キナーゼ阻害薬ベムラフェニブやダブラフェニブの転移性脳腫瘍に対する有効性が報告されている 23,24 (それぞれレベルⅣ, Ⅲ)。PD-1 に対するモノクローナル抗体であるニボルマブとペムブロリズマブによる転移性脳腫瘍に対する効果についてはまだ明らかではないが、新規抗がん薬の登場により、近い将来に治療戦略が大きく変貌すると予想される。

高分子化合物であるモノクローナル抗体薬は血液脳関門を通過しないため、通常は全身投与による転移性脳腫瘍への効果は期待できない。血管内皮細胞増殖因子 (vascular

endo-thelial growth factor : VEGF) に対するモノクローナル抗体であるベバシズマブは大腸がん、肺がん、乳がんに対して薬物療法と併用で用いられるが、転移性脳腫瘍からの出血のリスクについては慎重に判断する。しかし、転移性脳腫瘍があるという理由のみで一律に投与回避する必要はなく、非小細胞肺癌では転移性脳腫瘍に対する有効性を示唆する報告がある<sup>25,26)</sup> (それぞれレベル Ia, II b)。

放射線増感作用を期待して、あるいは全身薬物療法として抗がん薬を放射線治療に同時併用する治療法の有用性は確立していない。非小細胞肺癌では、全脳照射とエルロチニブの併用によって中枢神経系病変に高い奏効割合が認められたという報告と、全脳照射+定位放射線照射とエルロチニブまたはテモゾロミドの併用によって副作用が増強し生存期間が短縮する傾向にあったという報告があり、日常臨床で放射線治療にエルロチニブを併用するだけの十分なエビデンスはない<sup>27,28)</sup> (それぞれレベル II b, Ib)。

#### ◆文献

- 1) Fischer L, Korfel A, Kiewe P, et al. Systemic high-dose methotrexate plus ifosfamide is highly effective for central nervous system (CNS) involvement of lymphoma. *Ann Hematol.* 2009; 88(2):133-139(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18679681>.
- 2) Abramson JS, Hellmann M, Barnes JA, et al. Intravenous methotrexate as central nervous system (CNS) prophylaxis is associated with a low risk of CNS recurrence in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer.* 2010; 116(18):4283-4290(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564149>.
- 3) Tomita N, Kodama F, Kanamori H, et al. Prophylactic intrathecal methotrexate and hydrocortisone reduces central nervous system recurrence and improves survival in aggressive non-hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2002; 95(3):576-580(レベル II a)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12209750>.
- 4) Bokemeyer C, Nowak P, Haupt A, et al. Treatment of brain metastases in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol.* 1997; 15(4):1449-1454(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9193339>.
- 5) Seute T, Leffers P, Wilmink JT, et al. Response of asymptomatic brain metastases from small-cell lung cancer to systemic first-line chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2006; 24(13):2079-2083(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648509>.
- 6) Grossman SA, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, et al. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1993; 11(3):561-569(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8445432>.
- 7) Ekenel M, Hormigo AM, Peak S, et al. Capecitabine therapy of central nervous system metastases from breast cancer. *J Neurooncol.* 2007; 85(2):223-227(レベル IV)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17611719>.
- 8) Swain SM, Baselga J, Miles D, et al. Incidence of central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer treated with

- pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel: results from the randomized phase III study CLEOPATRA. Ann Oncol. 2014; 25(6):1116-1121(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24685829>
- 9) Krop IE, Lin NU, Blackwell K, et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. Ann Oncol. 2015 ;26(1):113-119(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25355722>
- 10) Ramakrishna N, Temin S, Chandarlapaty S, et al. Recommendations on disease management for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer and brain metastases: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2014 ;32(19):2100-2108(レベルⅤ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24799487>
- 11) Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. Lancet Oncol. 2013; 14(1):64-71(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23122784>
- 12) Boogerd W, van den Bent MJ, Koehler PJ, et al. The relevance of intraventricular chemotherapy for leptomeningeal metastasis in breast cancer: a randomised study. Eur J Cancer. 2004; 40(18):2726-2733(レベルⅡa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15571954>
- 13) Lee DH, Han JY, Kim HT, et al. Primary chemotherapy for newly diagnosed nonsmall cell lung cancer patients with synchronous brain metastases compared with whole-brain radiotherapy administered first: result of a randomized pilot study. Cancer. 2008;113(1):143-149(レベルⅠb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18459180>
- 14) Barlesi F, Gervais R, Lena H, et al. Pemetrexed and cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with asymptomatic inoperable brain metastases: a multicenter phase II trial (GFPC 07-01). Ann Oncol. 2011;22(11):2466-2470(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21321089>
- 15) Jamal-Hanjani M, Spicer J. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer metastatic to the brain. Clin Cancer Res 2012;18(4):938-944(レベルⅠa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22167408>
- 16) Schuler M, Wu YL, Hirsh V, et al. First-line afatinib versus chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer and common epidermal growth factor gene mutations and brain metastases. J Thor Oncol. 2016;11(3):380-390(レベルⅠb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26823294>
- 17) Costa DB, Shaw AT, Ou SHI, et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases. J Clin Oncol. 2015;33(17):1881-1888(レベルⅣ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25624436>
- 18) Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant

- ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. Lancet Oncol. 2014;15(10):1119-1128(レベル II a)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25153538>.
- 19) Kim DW, Mehra R, Tan DSW, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol. 2016;17(4):452-463(レベル II a)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26973324>.
- 20) Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2015;113(1):12-19(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26086878>.
- 21) Beck J, Procopio G, Bajetta E, et al. Final results of the European Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (EU-ARCCS) expanded-access study: a large open-label study in diverse community settings. Ann Oncol. 2011; 22(8):1812-1823(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21324953>.
- 22) Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, et al. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13(5):459-465(レベル II a)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22456429>.
- 23) Rochet NM, Kottschade LA, Markovic SN. Vemurafenib for melanoma metastases to the brain. N Engl J Med. 2011;365(25):2439-2441(レベル IV)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22188003>.
- 24) Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012;13(11):1087-1095(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23051966>.
- 25) Besse B, Lasserre SF, Compton P, et al. Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases. Clin Cancer Res. 2010;16(1):269-278(レベル Ia)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20028762>.
- 26) Besse B, Le Moulec S, Mazières J, et al. Bevacizumab in patients with nonsquamous non-small cell lung cancer and asymptomatic, untreated brain metastases (BRAIN): a nonrandomized, phase II study. Clin Cancer Res. 2015;21(8):1896-1903(レベル II b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25614446>.
- 27) Welsh JW, Komaki R, Amini A, et al. Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation therapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2013;31(7):895-902(レベル II b)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23341526>.
- 28) Sperduto PW, Wang M, Robins HI, et al. A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;85(5):1312-1318(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23391814>.

**CQ3** 再発の転移性脳腫瘍の治療はどう選択するのか？**推奨 1**

全脳照射が行われていない症例に関しては全脳照射を追加するように勧められる。(推奨グレード C1)

**推奨 2**

定位放射線照射 (STI) 後の長径 3 cm 以下の新規脳内病変には STI を考慮してもよい。(推奨グレード C1)

**推奨 3**

全脳照射後の長径 3 cm 以下の再発には STI を行うよう勧められる。(推奨グレード C1)

**推奨 4**

腫瘍の種類によっては薬物療法を考慮してもよい。(推奨グレード C1, 本章 CQ2 参照)

**推奨 5**

機能予後あるいは生命予後の改善が期待される場合には摘出術を考慮してもよい。(推奨グレード C1)

**解説****1. 定位放射線照射 (STI) 後の再発**

STI 後の再発に対する STI 再照射は、新規脳内病変（遠隔部位への再発）と局所再発に分けて考える必要がある。Hanssens らは定位手術的照射 (SRS) 後の患者の前方視的観察にもとづき、新規の脳内病変に対して SRS を再度行った 251 例について解析した<sup>1)</sup> (レベル III)。SRS 再照射後の生存期間中央値は 9.6 カ月であり、新病変の出現までの中央値は 7.5 カ月であった。生存期間は年齢、性別、がんの種類、全脳照射の有無とは関係がなかった。単発転移は多発転移より生存期間が長く（それぞれ 16 カ月と 8.3 カ月）、転移数が 2~4 個の患者では 5 個以上の患者よりも長期に生存した（それぞれ 10 カ月と 5.8 カ月）。一方、局所再発の場合の再照射についての報告は少なく<sup>2,3)</sup> (いずれもレベル III)、放射線性壊死との鑑別や、再照射による壊死のリスクを低減するために線量の減量や分割が必要である。

全体として STI による再治療後の生存期間中央値は 7.5~9.6 カ月、1 年間の局所制御割合 57~95%であり、70%以上で 1 年以内に新規に脳内病変が出現する<sup>1,3)</sup> (いずれもレベル III)。KPS, RPA クラス、全身のがんの状況、多発かどうかは予後関連因子として報告されている。このように STI は再発時の治療としての高いエビデンスはないものの、比較的低いリスクで有効な治療効果が得られること、全脳照射を回避できることから腫瘍径が小さい新規の脳内病変には考慮すべき治療である。どのような症例が局所再発時にサルベージの STI の適応になるかについては今後症例の蓄積が必要であるが、当面は全脳照射や腫

瘍摘出術などが治療として適当ではない比較的小さい病変に限られるべきであろう。

STI 後の再発はしばしば全脳照射で治療される。初回治療として STI 単独での治療群と全脳照射を加えた群とを比較した臨床研究では、STI 単独群の 70%以上で 1 年以内に脳内再発を認め、その約 1/3 に全脳照射が行われている<sup>4,5)</sup> (いずれもレベル Ib)。Sneed らの多施設共同試験でも SRS 単独での治療を受けた患者 268 例中 98 例に救済治療が行われ、そのうち 63 例は全脳照射を含んだ治療を受けている<sup>6)</sup> (レベル III)。このように全脳照射は比較的高頻度に行われているにもかかわらず、その治療成績の記載は少ない。前述の Hanssens らの研究では STI 後の再発に対してサルベージの全脳照射を行った 75 例の平均生存は 3.8 カ月にすぎなかったと述べられているが、対象がより状態の悪い患者に偏っていた可能性があるとしている。

STI 後のサルベージの全脳照射の治療成績や有害事象については不明な点が多く、再発時に全脳照射で治療するか STI で再治療するかの明確な指針はない。全脳照射がよいと考えられる場合としては、腫瘍の数が多いか腫瘍体積が大きい場合、または髄腔内播種を伴う場合である。さらに患者の年齢と期待できる余命なども勘案して決めるべきである。STI の良い適応でそれが比較的容易に実施できる施設では STI が好まれる傾向にある。局所再発の場合には腫瘍摘出術も考慮する必要がある (後述)。一般に薬物療法の転移性脳腫瘍に対する局所効果は放射線治療や腫瘍摘出術と比較して劣るため、症状を有する転移性脳腫瘍では原則として放射線治療または腫瘍摘出術を優先する。

## 2. 全脳照射後の再発

全脳照射後の再発時の STI については、多数の症例報告によりその有効性が示されており、生存中央値 7.8~10.0 カ月、1 年の局所制御率 57~91.3%、1 年での遠隔転移出現率 14~58%と報告されている<sup>7,12)</sup> (いずれもレベル III)。SRS では線量の減量が必要であり、腫瘍径 20 mm 以下で 24 Gy, 21~30 mm で 18 Gy, 31~40 mm で 15 Gy が推奨されている (RTOG90-05)<sup>13)</sup> (レベル IIb)。Cabello らは多施設共同研究で全脳照射併用治療後の再発に SRS (15~20 Gy) を行った 310 例の結果から、がん種により予後因子が異なることを報告した<sup>7)</sup> (レベル III)。乳がんでは年齢 (50 歳未満)、腫瘍の合計の大きさ、全脳照射から SRS までの期間が有意に生存期間と関係した。非小細胞肺癌では転移の数、KPS (> 60)、原発巣のコントロールが関係し、悪性黒色腫では腫瘍体積の合計が関係した。STI からの生存期間中央値は全体で 8.4 カ月であり、単発の場合では多発より長かったが、多発の場合は個数とは関係がなかった。これら以外に、乳がんでは HER2 陽性患者の予後が良いことが報告されている<sup>10)</sup> (レベル III)。以上の結果より、全脳照射後の 3 cm 以下の再発に関しては STI による治療が推奨され、がん種により違いはあるが KPS 70 以上で全身のコントロールができており、転移の数が少数あるいは腫瘍体積の合計が小さいものが良い適応と考えられる。

全脳照射後の再発時の全脳再照射の有効性については議論が分かれている。一般に、再照射からの生存中央値は 2~5.2 カ月と短い<sup>14-18)</sup> (いずれもレベル III)。放射線治療の追加による合併症が問題になるが、10~30Gy の照射では比較的少なく症状の改善が期待できる

ため、有用性とする意見も多い<sup>14,16-18)</sup>(いずれもレベルⅢ)。Sonらの報告では、全脳照射を行った380例のうちSTIの対象とならない多数の再発を有する患者17例に再照射を行い、そのうち80%では症状が改善している<sup>17)</sup>(レベルⅢ)。生存中央値は全体で5.2カ月であり、全身コントロールが良好な患者では19.8カ月、良好ではない患者では2.5カ月であった。合併症は軽微であり、症例を選択したうえでの再照射は有効であると結論している。なお、これらの症例には小細胞肺癌が6例含まれており、悪性黒色腫のような放射線抵抗性の腫瘍は含まれていない点に注意が必要である。

一方、Hazukaらは全脳照射後の転移性脳腫瘍455例のうち44例に全脳再照射を行ったが、有効例は稀であったと報告している<sup>15)</sup>(レベルⅢ)。1例は再治療から1年以上生存したが、全体の生存期間中央値は8週であり、症状の改善も27%で認められたにすぎなかった。放射線壊死は剖検を行った8例中3例で認められており、そのうち2例では死亡原因と推定されている。Akibaらの報告では奏効割合(完全奏効+部分奏効)は55%であったが、認知機能障害が32%に認められている<sup>14)</sup>(レベルⅢ)。全脳再照射は、STIなどの他の方法の適応とならない患者において一時的な改善を得るための姑息的治療としては有用かもしれない。しかし、放射線壊死、認知機能障害、下垂体機能低下等の合併症のリスクがあるため、年齢、全身の状態、腫瘍の放射線感受性などを含めて考慮する必要がある。

### 3. 腫瘍摘出術

再発の転移性脳腫瘍に対する大規模な研究やエビデンスの高い報告はない。KanoらはSRS後の再発58例に腫瘍摘出術を行い、生存中央値は7.7カ月であったと報告している<sup>19)</sup>(レベルⅢ)。このうち術後6, 12, 24カ月後の生存はそれぞれ65, 30, 16%、局所制御割合はそれぞれ71, 62, 43%であった。単変量解析ではRPAクラス、KPS、全身のがんの状態、STIからの期間が生存に関連した。病理学的には55%が腫瘍の再発、残りが再発と放射線壊死の混合であった。腫瘍摘出術による死亡率は1.7%であり、重篤な合併症を6.9%に認めた。KPS中央値は術前80、術後1カ月では90であった。SRSから腫瘍摘出術までの期間は悪性黒色腫で短く、乳がんでは長い傾向があったが、がん種による全生存期間に差は認めなかった。STI後の再増大病変には放射線壊死の場合があり、多くの場合これらの術前診断は困難である<sup>20)</sup>(レベルⅢ)。放射線壊死の場合は、一般的に摘出後の治療成績は良好である<sup>20,21)</sup>(いずれもレベルⅢ)。

Bindalらは初回治療として腫瘍摘出術を受けた後に再発した48例(うち31例は初回治療として全脳照射も併用)に対して再手術を行い、生存中央値は11.5カ月であったと報告している<sup>22)</sup>(レベルⅢ)。全身のがんの広がり、4カ月未満の再発、40歳以上、乳がん、悪性黒色腫が予後不良因子であった。術後死亡はなく、5例で一過性の神経症状の悪化を認めたが、いずれも30日以内に回復している。KPSは33例に改善を認めており、11例では不変であった。

全体としてKPSやRPAクラス、全身のコントロールが良好であることが予後因子として重要であり、さらに前治療からの期間に関連するという報告もある<sup>19,20,23,24)</sup>(いずれもレベルⅢ)。年齢や組織型に関しては一致がみられない。また、再手術後の生存中央値は10

カ月前後である<sup>19-25)</sup>(いずれもレベルⅢ)。術後死亡は1~2%前後, KPSは改善または不変であったという報告がある<sup>21-25)</sup>(いずれもレベルⅢ)。術後合併症の発生率は初回手術と大きく変わらず, 軽度のを含めて20%前後である。神経学的な悪化は0~6.9%と報告されており, 運動野, 言語野などの症候発現域で高い。

このように, STI後の局所症候性進行病変やSTIの適応とならない再発病変では, KPSが70以上で原発巣がコントロールされている場合には脳内の他病変の有無を考慮しながら摘出術を行うことで生命予後が改善する可能性があり, しばしばQOLの改善も期待できる。

#### ◆文献

- 1) Hanssens P, Karlsson B, Vashu R, et al. Salvage treatment of distant recurrent brain metastases with Gamma Knife surgery. *Acta Neurochir(Wien)*. 2012;154(2):285-290(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22146846>.
- 2) Kwon KY, Kong DS, Lee JI, et al. Outcome of repeated radiosurgery for recurrent metastatic brain tumors. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109(2):132-137(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16930821>.
- 3) Rush S, Elliott RE, Morsi A, et al. Incidence, timing, and treatment of new brain metastases after Gamma Knife surgery for limited brain disease: the case for reducing the use of whole-brain radiation therapy. *J Neurosurg*. 2011;115(1):37-48(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21417707>.
- 4) Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(21):2483-2491(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757720>.
- 5) Chang EL, Wefel JS, Hess KR, et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(11):1037-1044(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801201>.
- 6) Sneed PK, Suh JH, Goetsch SJ, et al. A multi-institutional review of radiosurgery alone vs. radiosurgery with whole brain radiotherapy as the initial management of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(3):519-526(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12062592>.
- 7) Caballero JA, Sneed PK, Lamborn KR, et al. Prognostic factors for survival in patients treated with stereotactic radiosurgery for recurrent brain metastases after prior whole brain radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(1):303-309(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079723>.
- 8) Chao ST, Barnett GH, Vogelbaum MA, et al. Salvage stereotactic radiosurgery effectively treats recurrences from whole-brain radiation therapy. *Cancer*. 2008;113(8):2198-2204(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18780319>.
- 9) Harris S, Chan MD, Lovato JF, et al. Gamma knife stereotactic radiosurgery as salvage therapy after failure of whole-brain radiotherapy in patients with small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;83(1):e53-e59(レベルⅢ)



- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22342297>.
- 10) Kelly PJ, Lin NU, Claus EB, et al. Salvage stereotactic radiosurgery for breast cancer brain metastases: outcomes and prognostic factors. *Cancer*. 2012;118(8):2014–2020(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21918959>.
  - 11) Maranzano E, Trippa F, Casale M, et al. Reirradiation of brain metastases with radiosurgery. *Radiother Oncol*. 2012;102(2):192–197(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21880387>.
  - 12) Noël G, Proudhon MA, Valery CA, et al. Radiosurgery for re-irradiation of brain metastasis: results in 54 patients. *Radiother Oncol*. 2001;60(1):61–67(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11410305>.
  - 13) 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*. 2000;47(2):291–298(レベルⅡb)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10802351>.
  - 14) Akiba T, Kunieda E, Kogawa A, et al. Re-irradiation for metastatic brain tumors with whole-brain radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(4):264–269(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22323551>.
  - 15) Hazuka MB, Kinzie JJ. Brain metastases: results and effects of re-irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;15(2):433–437(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2841266>.
  - 16) Sadikov E, Bezjak A, Yi QL, et al. Value of whole brain re-irradiation for brain metastases—single centre experience. *Clin Oncol(R Coll Radiol)*. 2007;19(7):532–538(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17662582>.
  - 17) Son CH, Jimenez R, Niemierko A, et al. Outcomes after whole brain reirradiation in patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(2):e167–e172(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21620583>.
  - 18) Wong WW, Schild SE, Sawyer TE, et al. Analysis of outcome in patients reirradiated for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34(3):585–590(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8621282>.
  - 19) Kano H, Kondziolka D, Zorro O, et al. The results of resection after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurosurg*. 2009;111(4):825–831(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19425892>.
  - 20) Truong MT, St Clair EG, Donahue BR, et al. Results of surgical resection for progression of brain metastases previously treated by gamma knife radiosurgery. *Neurosurgery*. 2006;59(1):86–97; discussion 86–97(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16823304>.
  - 21) Jagannathan J, Bourne TD, Schlesinger D, et al. Clinical and pathological characteristics of brain metastasis resected after failed radiosurgery. *Neurosurgery*. 2010;66(1):208–217(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20023552>.
  - 22) Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, et al. Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. *J Neurosurg*. 1995;83(4):600–604(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7674007>.
  - 23) Vecil GG, Suki D, Maldaun MV, et al. Resection of brain metastases previously

treated with stereo-tactic radiosurgery. *J Neurosurg.* 2005;102(2):209-215(レベルⅢ)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15739546>.

- 24) Al-Zabin M, Ullrich WO, Brawanski A, et al. Recurrent brain metastases from lung cancer: the impact of reoperation. *Acta Neurochir(Wien).* 2010;152(11):1887-1892(レベルⅢ)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20617447>.

- 25) Arbit E, Wroński M, Burt M, et al. The treatment of patients with recurrent brain metastases. A retrospective analysis of 109 patients with nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 1995;76(5):765-773(レベルⅢ)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625178>.

**CQ4 髄膜がん腫症に対する治療はどう選択するのか？****推奨 1**

腫瘍の広がりおよび粗大病変の存在に応じて放射線治療を行うことが勧められる。(推奨グレード C1)

**推奨 2**

腫瘍の種類によって薬物療法を行ってもよい。(推奨グレード C1)

**推奨 3**

髄膜がん腫症に伴う水頭症には髄液シャントあるいはドレナージを行ってもよい。(推奨グレード C1)

**解説**

固形がんの髄腔内播種病変に対する放射線治療の有効性に関しては一致した意見がない<sup>1-6)</sup> (いずれもレベルⅢ)。いずれも後方視的な研究であるが、肺癌、乳がん、胃がんによる髄膜がん腫症に対して全脳照射を追加した群と無施行群の比較では生存期間に差はなかったと報告されている<sup>1-3)</sup> (いずれもレベルⅢ)。一方、Gani らは肺癌および乳がん患者に対して全脳照射単独で治療を行い、生存期間中央値は 8.1 週、6 カ月および 12 カ月での生存割合はそれぞれ 26%、15%であったことより、髄注化学療法を行えないような患者では放射線治療は有用だろうと結論している<sup>4)</sup> (レベルⅢ)。脳病変には一般的に全脳照射が行われることが多いが、全脊髄照射にまで無条件に照射野を広げることには反対意見が強い。全脊髄照射は骨髄機能を低下させることにより、全身薬物療法の実施を困難にする点にも留意しなければならない。一方、占拠性病変では髄腔内投与の抗がん薬は腫瘍内に十分に浸透しないと考えられ、放射線治療はそのような病変部位局所に用いられることがある。脊髄の症候性病変への照射は、痛みなどの症状緩和に有用なことがある。また、髄液灌流のブロックを起こしている部位への照射では、約半数において髄液灌流の回復が認められたという報告がある<sup>7)</sup> (レベルⅢ)。最近、上皮成長因子受容体 (EGFR) 変異を有する非小細胞肺癌による髄膜がん腫症に対して EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (エルロチニブやゲフィチニブ) と放射線治療の併用が有効であるとする報告が散見されるようになっている<sup>5)</sup> (レベルⅢ)。また、非小細胞肺癌の脳実質内転移では放射線治療に EGFR 変異の有無にかかわらずエルロチニブを上乗せした群ではむしろ生存中央値が短くなる傾向があり、副作用の増強が関連している可能性も指摘されている点には注意が必要である (RTOG0320)<sup>8)</sup> (レベルⅡa)。今後の分子標的治療の発展により治療法が変わる可能性があるが、現時点では固形がんの髄膜がん腫症に対する姑息的な治療として全脳照射、粗大病変部や髄液灌流のブロックを起こしている部位に対して症状緩和を目的とした局所照射を考慮することが推奨される。

髄膜がん腫症に伴う水頭症は頭痛や嘔吐、認知機能障害をきたして QOL を悪化させる。

脳室腹腔シャント術やドレナージ術等により、これらの症状の8割前後は改善する<sup>9,11)</sup>(いずれもレベルⅢ)。これらの報告では脳室腹腔シャント術後の生存期間中央値は2~3カ月であるが、シャント術後に何らかの治療を追加した群での生存期間はさらに長くなる傾向にある。問題点としては、シャント術等により髄注化学療法の実施が困難となる点が挙げられる。しかし、Linらはon-off valve(シャントの流れを一時的に止めることのできるバルブ)を備えた脳室腹腔シャントシステムは、リザーバー設置による髄注化学療法より全生存期間の有意な延長があり、症状緩和が得られると報告している<sup>10)</sup>(レベルⅢ)。また、Zagaらは圧可変式バルブの圧設定を高くすることによって髄腔内の抗がん薬濃度を維持できる可能性を示したが、多数例での検討は行われていない<sup>12)</sup>(レベルⅣ)。合併症には、圧設定不全等のシャント機能不全が10%程度で認められることや感染、稀ではあるが硬膜下血腫、脳内血腫、腹膜播種などの報告がある。

#### ◆文献

- 1) Morris PG, Reiner AS, Szenberg OR, et al. Leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: survival and the impact of whole brain radiotherapy. *J Thorac Oncol.* 2012;7(2):382-385(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22089116>.
- 2) de Azevedo CR, Cruz MR, Chinen LT, et al. Meningeal carcinomatosis in breast cancer: prognostic factors and outcome. *J Neurooncol.* 2011;104(2):565-572(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21234642>.
- 3) Oh SY, Lee SJ, Lee J, et al. Gastric leptomeningeal carcinomatosis: multi-center retrospective analysis of 54 cases. *World J Gastroenterol.* 2009;15(40):5086-5090(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19860003>.
- 4) Gani C, Muller AC, Eckert F, et al. Outcome after whole brain radiotherapy alone in intracranial leptomeningeal carcinomatosis from solid tumors. *Strahlenther Onkol.* 2012;188(2):148-153(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22231633>.
- 5) Nakamura Y, Takahashi T, Tsuya A, et al. Prognostic factors and clinical outcome of patients with lung adenocarcinoma with carcinomatous meningitis. *Anticancer Res.* 2012;32(5):1811-1816(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22593466>.
- 6) Hermann B, Hültenschmidt B, Sautter-Bihl ML. Radiotherapy of the neuroaxis for palliative treatment of leptomeningeal carcinomatosis. *Strahlenther Onkol.* 2001;177(4):195-199(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11370554>.
- 7) Chamberlain MC, Kormanik PA. Prognostic significance of <sup>111</sup>Indium-DTPA CSF flow studies in leptomeningeal metastases. *Neurology.* 1996;46(6):1674-1677(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8649568>.
- 8) Sperduto PW, Wang M, Robins HI, et al. A phase 3 trial of whole brain radiation therapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT and SRS with

- temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation Therapy Oncology Group 0320. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(5):1312-1318(レベルII a)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23391814>.
- 9) Lee SH, Kong DS, Seol HJ, et al. Ventriculoperitoneal shunt for hydrocephalus caused by central nervous system metastasis. *J Neurooncol.* 2011;104(2):545-551(レベルIII)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21274592>.
- 10) Lin N, Dunn IF, Glantz M, et al. Benefit of ventriculoperitoneal cerebrospinal fluid shunting and intra-thecal chemotherapy in neoplastic meningitis: a retrospective, case-controlled study. *J Neurosurg.* 2011;115(4):730-736(レベルIII)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21721878>.
- 11) Omuro AM, Lallana EC, Bilsky MH, et al. Ventriculoperitoneal shunt in patients with leptomeningeal metastasis. *Neurology.* 2005;64(9):1625-1627(レベルIII)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15883329>.
- 12) Zada G, Chen TC. A novel method for administering intrathecal chemotherapy in patients with leptomeningeal metastases and shunted hydrocephalus: case report. *Neurosurgery.* 2010;67(3 Suppl Operative):onsE306-7; discussion onsE7(レベルIV)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679917>.

**CQ5 頭蓋骨転移に対する治療はどう選択するのか？****推奨 1**

症候性または近い将来に局所治療を必要とする頭蓋骨転移には放射線治療を行う。(推奨グレード B)。

**推奨 2**

薬物療法に高感受性とされる腫瘍では、薬物療法を単独あるいは放射線治療と組み合わせて行うよう勧められる。(推奨グレード C1)

**推奨 3**

全身の転移性骨腫瘍を有する患者に対して、あるいは骨関連事象のリスクが高い頭蓋骨転移の場合、骨関連事象の発現を軽減するために、ビスホスホネート製剤(ゾレドロン酸)またはヒト型抗 RANKL (NF $\kappa$ B 活性化受容体リガンド)モノクローナル抗体薬(デノスマブ)を投与する。(推奨グレード B)

**推奨 4**

外科治療は、脳神経症状の早急な解除、静脈洞閉塞の回避、整容、または病理診断を目的に、厳格な適応判断のもとに行うよう勧められる。(推奨グレード C1)

**解説**

骨転移は、進行前立腺がんの 90%、進行乳がんの 70~80%、進行非小細胞肺癌の 30~40%に発生する<sup>1)</sup>(レベル III)。一般に、頭蓋骨転移は全身の骨転移に伴って出現する。特に頭蓋底への転移は、Laigle-Donadey の 279 例の報告によると、前立腺がん(38.5%)、次いで乳がん(20.5%)に多く、他にもさまざまながん種から転移する<sup>2)</sup>(レベル III)。

頭蓋円蓋部の転移は必ずしも QOL を低下させることはないが、骨からの硬膜への浸潤、上矢状・横静脈洞の閉塞の回避、ときに整容を目的として治療方針を検討する。一方、頭蓋底への転移は、脳神経障害、疼痛、頭蓋内圧亢進などにより QOL を低下させることが多く、迅速な診断と治療が必要である。頭蓋底転移の発見と診断には、Greenberg による 5 症候群の分類が有用である(表 1)<sup>3)</sup>(レベル IV)。特に嚥下困難、複視、三叉神経痛や後頭後頸部の激痛は患者にとって重大な障害になる。これらの症状が出現したときは、MRI によって造影前 T1 強調画像と造影脂肪抑制 T1 強調画像とを比較して診断する<sup>4)</sup>(レベル III)。X 線撮影、骨条件 CT、骨シンチグラフィも有用である。また、画像診断が困難な場合でも、上記のような症状が出現している場合には放射線治療を勧めてもよいとする意見もある<sup>2)</sup>。

症候性の骨転移に対する放射線治療の有効率は一般に 50~80%と高く、特に疼痛の緩和に有効である<sup>5)</sup>(レベル Ia)。また、症状の出現から速やかに開始されるほど効果は高い。症状出現から 1 カ月以内に放射線治療を開始した場合には 87%の患者で症状が改善したが、

3カ月を超えると25%にすぎなかったという報告がある<sup>6)</sup>(レベルIV)。定位放射線照射の適応は3cm以下の病変、初期治療および術後残存病変や再発病変であり、奏効割合は65～90%と報告されている<sup>7)</sup>(レベルIV)。また、症状がない場合であっても静脈洞閉塞のリスクがある場合、急速に増大する病変によって重篤な症状が出現する可能性がある場合には、それらを回避するために放射線治療が勧められる。

頭蓋骨転移は、全身の骨転移の一部と捉え、それがQOLを低下させる場合には、それぞれの腫瘍の薬物療法感受性を根拠として、全身薬物療法すなわち薬物療法や内分泌療法を行う。さらに、骨転移に特異的な薬物療法として、ビスホスホネート製剤(ゾレドロン酸)またはヒト型抗RANKL(NF $\kappa$ B活性化受容体リガンド)モノクローナル抗体薬(デノスマブ)の投与が行われる。前立腺がんを除外した固形がんの患者を対象に、骨関連事象(skeletal related events : SRE)発生率と発生までの時間を指標として、ゾレドロン酸とプラセボの比較試験が行われている<sup>8)</sup>(レベルIb)。9カ月目までのSRE出現率はゾレドロン酸投与群で35～38%、プラセボ群では44%であり、SRE発生までの期間はゾレドロン酸によって有意に延長した。ゾレドロン酸とデノスマブを比較した3つのランダム化比較試験を統合した解析によると、ゾレドロン酸と比較してデノスマブはSREを17%減少させたと報告されている<sup>9)</sup>(レベルIb)。また、両薬剤のSRE予防効果には、過去のSREの有無、年齢を含む患者側の因子は関与していなかった。これらの結果より、転移性骨腫瘍を有する患者に対しては、骨転移による症状の有無に関わらず、SREを予防する目的でゾレドロン酸またはデノスマブを投与するよう勧められる。

ゾレドロン酸をはじめとするビスホスホネート製剤に共通する副作用として、顎骨壊死と腎障害が知られている。顎骨壊死のリスク因子は、口腔内の感染症、直近の歯科的処置、長期間の投与などである。また、腎機能障害患者では血漿中濃度が増加するため、クレアチニンクリアランスに基づいて投与量を調整する。一方、デノスマブによる顎骨壊死の頻度も、ゾレドロン酸との比較試験の結果より、ゾレドロン酸と同程度と報告されている<sup>10)</sup>(レベルIa)。デノスマブは腎機能による投与量調整は不要であるが、臨床試験では重度の腎障害の患者は除外されており、腎障害患者への適応は慎重に判断する。さらに、低カルシウム血症予防のためにカルシウムとビタミンDの経口補充、カルシウム値のモニタリングが必須である<sup>11)</sup>(レベルIb)。ゾレドロン酸は点滴投与、デノスマブは皮下投与の違いがある。処方例として、①ゾレドロン酸4mg3～4週ごと点滴投与、②デノスマブ120mg4週ごと皮下投与、などが考えられる。

外科治療の適応は、期待できる治療効果、侵襲性、予後などを慎重に検討して決定する。腫瘍摘出の際には、十分なサージカルマージン(安全域)を確保したうえで、また硬膜や皮膚に浸潤する場合は同時に切除する。円蓋部の転移に対する外科治療の適応には、神経学的な異常を伴う、大きな骨破壊や硬膜への浸潤がある、腫瘍が疼痛を伴う、転移が単発である、病理診断の必要があるときなどが挙げられる<sup>12)</sup>(レベルIII)。一方、特にQOLを低下させることの多い頭蓋底への転移では、原発がんの組織型、頭蓋内への進展度、サージカルマージンの状況が治療成績に影響したと報告されている<sup>13)</sup>(レベルIII)。Chamounらは、頭蓋底への転移に対して外科治療を行った27例のうち全摘出が可能であった症例は

59%に留まったことから、外科治療による根治は困難であり、その適応は少数例にすぎないため、より厳格な適応判断が必要であるとしている<sup>14)</sup>(レベルⅢ)。高齢者における外科治療の安全性については、悪性腫瘍の治療目的で頭蓋顔面手術を受けた症例の解析において、70歳以上の170例では70歳未満の1,096例と比較して、外科治療に関係した死亡率(それぞれ9%と3%)および合併症発生率(それぞれ42%と32%)は有意に高かった<sup>15)</sup>(レベルⅢ)。以上より、外科治療は、比較的若年であり、他に放射線治療や薬物療法によって治療目的を達成できない場合に限り、厳格な適応判断のもとに行うべきであろう。

表1 頭蓋骨転移における腫瘍局在と臨床症候群(文献3より作成)

Greenberg 臨床症候群 (腫瘍局在部位)	症状・徴候
眼窩	眼窩上の頭痛, 複視, 眼球突出
傍鞍部	前頭部痛, 複視
錐体骨前縁(ガッセル神経節)	顔面感覚障害, 非定型的顔面痛, 外転神経麻痺, 顔面神経麻痺
頸静脈孔	後頭部痛, 嗄声, 嚥下障害
後頭顆	後頭部痛(ときに激烈), 構語障害

#### ◆文献

- 1) Coleman RE, Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20 Pt 2):6243s-6249s(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17062708>.
- 2) Laigle-Donadey F, Taillibert S, Martin-Duverneuil N, et al. Skull-base metastases. *J Neurooncol*. 2005;75(1):63-69(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16215817>.
- 3) Greenberg HS, Deck MD, Vikram B, et al. Metastasis to the base of the skull: clinical findings in 43 patients. *Neurology*. 1981;31(5):530-537(レベルⅣ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6972014>.
- 4) Mitsuya K, Nakasu Y, Horiguchi S, et al. Metastatic skull tumors: MRI features and a new conventional classification. *J Neurooncol*. 2011;104(1):239-245(レベルⅢ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21110218>.
- 5) Chow E, Harris K, Fan G, et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1423-1436(レベルⅠa)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416863>.
- 6) Vikram B, Chu FC. Radiation therapy for metastases to the base of the skull. *Radiology*. 1979;130(2):465-468(レベルⅣ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/104361>.
- 7) Chamoun RB, DeMonte F. Management of skull base metastases. *Neurosurg Clin N Am*. 2011;22(1):61-66, vi-ii(レベルⅣ)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21109150>.
- 8) Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S, et al. Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind, randomized trial—the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(16):3150-



- 3157(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915606>.
- 9) Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phases 3 trials. *Eur J Cancer*. 2012;48(16):3082–3092(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22975218>.
  - 10) Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1341–1347(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21986094>.
  - 11) Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011;29(9):1125–1132(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343556>.
  - 12) Stark AM, Eichmann T, Mehdorn HM. Skull metastases: clinical features, differential diagnosis, and review of the literature. *Surg Neurol*. 2003;60(3):219–225; discussion 225–6(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12922038>.
  - 13) Patel SG, Singh B, Polluri A, et al. Craniofacial surgery for malignant skull base tumors: report of an international collaborative study. *Cancer*. 2003;98(6):1179–1187(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12973841>.
  - 14) Chamoun RB, Suki D, DeMonte F. Surgical management of cranial base metastases. *Neurosurgery*. 2012;70(4):802–809; discussion 809–810(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21937928>.
  - 15) Ganly I, Patel SG, Singh B, et al. Craniofacial resection for malignant tumors involving the skull base in the elderly: an international collaborative study. *Cancer*. 2011;117(3):563–571(レベル III)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20872881>.

**CQ6** 転移性脳腫瘍に対するステロイドや浸透圧利尿薬はどう使用するのか？**推奨 1**

神経症状を呈する腫瘍周辺の浮腫に対しては、ステロイドや浸透圧利尿薬を使用する。(推奨グレード B)

**解説**

転移性脳腫瘍では、腫瘍周辺の高度な浮腫のために神経症状を呈することがある。脳浮腫に対しては、鉱質コルチコイド作用の少ないデキサメタゾン、ベタメタゾンが一般的に使用され、さらに緊急時には浸透圧利尿薬も用いられる<sup>1)</sup>(レベルV)。ステロイドの使用に際しては、消化管出血や糖尿病、易感染性などの合併症に注意しつつ、長期に使用することは避け、経過をみながら適宜漸減・中止を検討する。また、中枢神経系原発悪性リンパ腫が疑われる場合には病理診断前のステロイドの使用は勧められない(3章「中枢神経系原発悪性リンパ腫」のCQ2-a参照)。一方、明らかな頭蓋内圧亢進や神経症状がない状態では、ステロイドや浸透圧利尿薬の使用は勧められない。

デキサメタゾンの投与量について明確なコンセンサスはないが、一般的には4~8 mg/日で開始されることが多い。頭蓋内圧亢進や意識障害を呈する場合には16 mg/日あるいはそれ以上の投与量も考慮する<sup>2)</sup>(レベルV)。Vechtらは、KPS 80以下の転移性脳腫瘍患者に対してデキサメタゾンを4, 8, 16 mg/日で開始してそれぞれ漸減しつつ7日あるいは28日間投与したところ、4 mg/日とそれ以上の投与量では効果に差がみられず、投与量が増えるにつれ副作用が増加したと報告している<sup>3)</sup>(レベルIb)。

転移性脳腫瘍の脳浮腫や頭蓋内圧亢進に対して浸透圧利尿薬が一般に使用されるが、その有用性を検討した臨床試験はない。浸透圧利尿薬の使用に際しては、濃グリセリン・果糖注射液やD-マンニトールの使用による電解質異常、利尿による脱水と腎機能障害、中止後の反跳現象に注意する。また、漫然と長期に使用することは避ける。

ステロイド、特にデキサメタゾンなどの糖質コルチコイドの使用に際しては、cytochrome P450の酵素誘導によりフェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピンなどの血中薬物濃度が低下することがある点に注意する。逆に、これらの抗てんかん薬によっても酵素誘導され、ステロイドの効果が減弱することがある(本章CQ7参照)。

## ◆文献

- 1) Ryken TC, McDermott M, Robinson PD, et al. The role of steroids in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96(1):103-114(レベルV)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19957014>.
- 2) Soffietti R, Cornu P, Delattre JY, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of brain metastases: report of an EFNS Task Force. *Eur J Neurol.* 2006;13(7):674-681(レベルV)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16834697>.
- 3) Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, et al. Does-effect relationship of

dexamethasone on karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology*. 1994;44(4):675-680(レベルⅡb)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8164824>.

## CQ7 転移性脳腫瘍に対する抗てんかん薬はどう使用するのか？

## 推奨 1

てんかん発作の既往がある場合に使用することが勧められる。(推奨グレード C1)

## 推奨 2

てんかん発作の既往のない場合は、腫瘍摘出術および定位放射線照射の周術期などを除き、予防的な抗てんかん薬は使用しない。(推奨グレード C2)

## 推奨 3

抗てんかん薬を使用する場合は、抗がん薬を含めた他剤との薬物相互作用に注意する。(推奨グレード C1)

## 解説

てんかん発作の既往がある転移性脳腫瘍に対しては抗てんかん薬を使用することが勧められる。しかし、てんかん発作の既往のない場合、予防的な抗てんかん薬の使用が有効であるという十分なエビデンスはなく、一般には抗てんかん薬の投与は行わない<sup>1)</sup>(レベルV)。ただし、広範な浮腫を伴うテント上病変など、てんかん発作を伴うことが強く予想される場合には予防的な抗てんかん薬が用いられることもある。Forsythらは、原発性40例および転移性60例の計100例の脳腫瘍患者を対象に抗てんかん薬の発作抑制効果についてランダム化比較試験を行ったが、全体および転移性だけのサブグループ解析のいずれにおいても有意差は認められなかった<sup>2)</sup>(レベルIb)。米国神経学会(American Academy of Neurology)は、4つのランダム化比較試験のメタアナリシスにおいても抗てんかん薬による発作抑制効果は認められていないことから、抗てんかん薬の使用は推奨していない<sup>3)</sup>(レベルIa)。さらに、2008年のThe Cochrane Database of Systematic Reviewによっても脳腫瘍患者に対する予防的な抗てんかん薬の使用による発作抑制効果は示されておらず、一方、副作用は有意に増加していた<sup>4)</sup>(レベルIa)。ただし、これらの結果は、抗てんかん薬としてフェニトイン、フェノバルビタール、バルプロ酸を使用した臨床試験である点に注意が必要である。

抗てんかん薬を使用する場合には、薬物相互作用、特に薬物代謝酵素である**チトクローム P450 (cytochrome P450 : CYP)**の酵素誘導に注意が必要である(表1)<sup>5-7)</sup>(いずれもレベルV)。すなわち、フェノバルビタールやカルバマゼピン、フェニトインなど一部の抗てんかん薬を長期間使用すると酵素誘導によってCYP活性が増強するため、CYPによる薬物代謝を受けるパクリタキセルや塩酸イリノテカンなどの殺細胞性抗がん薬、あるいはイマチニブ、ゲフィチニブ、テムシロリムスなどの分子標的治療薬の血中薬物濃度が低下して、ときに薬物効果にも影響することがある。また、デキサメタゾンの長期使用によってもCYP3A4の酵素誘導が起こることが知られている。新規の抗てんかん薬であるレベチラセタムやガバペンチンは、薬物代謝酵素の誘導が少なく、臨床において問題となるような

薬物相互作用が少ないという特徴をもつが、薬物療法時の相互作用のデータは乏しい。

表 1 抗てんかん薬の cytochrome P450 への影響

薬物相互作用への影響	抗てんかん薬
酵素誘導あり	カルバマゼピン, フェニトイン, フェノバルビタール, プリミドン
酵素阻害あり	バルプロ酸
問題となる相互作用はなし	ラモトリギン, レベチラセタム, トピラマート, ゾニサミド, ガバペンチン, プレガバリン

(文献 7 より改変)

#### ◆文献

- 1) Mikkelsen T, Paleologos NA, Robinson PD, et al. The role of prophylactic anticonvulsants in the management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96(1):97-102(レベル V)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19957015>.
- 2) Forsyth PA, Weaver S, Fulton D, et al. Prophylactic anticonvulsants in patients with brain tumor. *Can J Neurosci.* 2003;30(2):106-112(レベル Ib)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12774949>.
- 3) Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000;54(10):1886-1893(レベル Ia)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10822423>.
- 4) Tremont-Lukats IW, Ratilal BO, Armstrong T, et al. Antiepileptic drugs for preventing seizures in people with brain tumors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;16(2):CD004424(レベル Ia)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425902>.
- 5) Yap KY, Chui WK, Chan A. Drug interactions between chemotherapeutic regimens and antiepileptics. *Clin Ther.* 2008;30(8):1385-1407(レベル V)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18803983>.
- 6) Kargiotis O, Markoula S, Kyritsis AP. Epilepsy in the cancer patient. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2011;67(3):489-501(レベル V)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21305288>.
- 7) Sperling MR, Ko J. Seizures and brain tumors. *Semin Oncol.* 2006;33(3):333-341(レベル V)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16769422>.