

当院における非小細胞肺癌脳転移症例の考察

山梨県立中央病院 1)内科 2)放射線科 3)脳神経外科
曾我美佑介¹⁾、齊木雅史¹⁾、本多隆行¹⁾、宮下義啓¹⁾、萬利乃寛²⁾、中野真³⁾

要旨：これまで原発性肺癌脳転移症例は予後不良という報告がされてきた。今回当院の進行期非小細胞肺癌 116 例 (2008-2010 年)について検討した。脳転移を有する 31 例、脳転移を有しない 85 例について、この 2 群での生存率は有意差を認めなかった。脳転移を有する群の予後因子・治療因子を解析したところ、単変量解析では男性、B.I. ≥ 400 、全脳照射施行例がそれぞれ予後不良因子としてあげられ、多変量解析では B.I. ≥ 400 が予後不良因子としてあげられた。 γ -knife については施行の有無で生存率に有意差を認めなかったが、EGFR-TKI 非投与下においては γ -knife を施行した群の生存率が有意に延長していた。

キーワード：肺癌、脳転移、EGFR-TKI、 γ -knife、Brinkman Index

はじめに

原発性肺癌脳転移症例は予後不良とされ、1990 年代から 2000 年代前半の報告では median survival time (以下 MST)が 2-6 か月とされた¹⁾²⁾。2000 年代に入り上皮成長因子受容体 (EGFR)に対するチロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) が市販された。EGFR-TKI は EGFR 遺伝子変異陽性症例には極めて有効であり、脳転移に対しても有効な症例を経験する。今回は当院の原発性肺癌脳転移症例について解析したので報告する。

対象と方法

対象は 2008 年から 2010 年までに当院で stage IV の非小細胞肺癌と診断された 116 例を、後ろ向きに診療録ベースで解析した。

方法は、まず脳転移を有する群と脳転移を有しない群の 2 群で生存率を解析した。次に脳転移を有する群において、各予後因子・治療因子ごとに生存率を単

変量解析した。予後因子については性別、Brinkman Index (以下 B.I.) ≥ 400 か否か、組織型、performance status (以下 PS)、頭蓋外転移の有無、神経症状の有無を選択した。治療因子については EGFR-TKI 投与の有無、全脳照射施行の有無、 γ -knife 施行の有無について検討した。統計学的有意差が認められた因子もしくは臨床的に重要であると考えられた因子については、Cox の比例ハザードモデルにより多変量解析した。

2 群間の検定には、項目変数は χ^2 検定、連続変数は Mann-Whitney U 検定を用いた。生存率については、Kaplan-Meier 法で計算し、各群間の有意差検定は generalized Wilcoxon test を用いた。いずれの検定も p value < 0.05 をもって統計学的有意差とした。統計ソフトは R version 2.15.1 を用いた。

結果

① 脳転移の有無による解析

脳転移を有する群は 31 例で、男性が

表1:脳転移を有する群と有しない群のキャラクター

	脳転移を有する群	脳転移を有しない群
男性/女性(人)	21/10	61/24
年齢中央値(歳)	70(43-87)	68(36-93)
adeno/sq/other(人)	23/4/4	63/11/11
TKI投与/非投与(人)	12/19	27/58
B.I. ≥ 400 / < 400(人)	14/17	39/46
PS0/1/2/3/4(人)	7/10/7/6/1	31/34/7/4/5

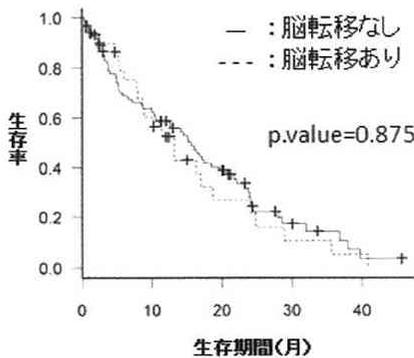


図1: 脳転移を有する群と有しない群の生存曲線
21 例、女性が 10 例、年齢の中央値が 70 歳、腺癌が 23 例、扁平上皮癌が 4 例、その他が 4 例であった。脳転移を有しない群は 85 例で、男性が 61 例、女性が 24 例、年齢中央値が 68 歳、腺癌が 63 例、扁平上皮癌が 11 例、その他が 11 例であった(表 1)。

両群の患者背景は、性別、年齢、組織型、TKI 投与の有無、B.I. が 400 以上か未満かについては差を認めなかった。PS については脳転移を有する群が脳転移を有しない群に比べ、優位に PS2 以上が多い結果であった(p=0.00752)。脳転移の有無について両群間で生存曲線を描くと MST に差はなく (p=0.875)、MST は脳転移を有する群で 400 日、脳転移を有しない群で 474 日であった(図 1)。

② 脳転移を有する群における予後因子の単変量解析

表2: 予後因子、治療因子の単変量解析

	人数	MST(日)	人数	MST(日)	p.value	
女性	10	756	男性	21	265	0.010
腺癌	23	402	非腺癌	8	239	0.058
B.I. < 400	14	516	B.I. ≥ 400	17	271	0.028
PS=0,1	17	400	PS=2,3,4	14	265	0.111
TKI投与	12	570	TKI非投与	19	310	0.087
全脳照射非施行	23	402	全脳照射施行	8	183	0.049
γ-knife施行	17	400	γ-knife非施行	14	345	0.413

表3: 予後因子、治療因子の多変量解析

	Hazard ratio	Lower 95% CI	Upper 95% CI	p.value
B.I. ≥ 400	2.95	1.07	8.09	0.035
PS ≥ 2	1.58	0.61	4.12	0.345
TKI	0.59	0.23	1.47	0.256

性別、B.I. ≥ 400 か否か、全脳照射の有無で生存率に有意差を認めた。PS ≥ 2 か否か、組織型 (腺癌か非腺癌)、TKI 投与の有無、頭蓋外転移、神経症状の有無、γ-knife 施行の有無では有意差を認めなかった(表 2)。

③ 脳転移を有する群における予後因子の多変量解析

単変量解析で有意差が認められた項目(性別、B.I. ≥ 400 か否か、全脳照射の有無)と、臨床的に重要と考えられる PS、EGFR-TKI 投与の有無、組織型 (腺癌か否か) の 3 項目の計 6 項目でピアソンの相関係数を出した。全脳照射の有無と PS ≥ 2 か否か、性別と組織型 (腺癌か否か) と EGFR-TKI 投与の有無にてそれぞれ強い相関があった。多変量解析を行ううえで、各因子間に強い相関があると本来の寄与の大きさを表さない可能性がある。そのため相関のある因子をまとめ、PS ≥ 2 か否か、EGFR-TKI 投与の有無、B.I. ≥ 400 の 3 因子で多変量解析を行ったところ、B.I. ≥ 400 のみで有

意差が認められた(表 3)。

④ 脳転移を有する群における γ -knife 施行有無による検討と EGFR-TKI 投与の影響

EGFR-TKI 非投与症例においては、 γ -knife 施行群の方が非施行群に比べ有意に生存率を延長した(図 2)。それに対して、EGFR-TKI 投与症例においては両群で生存率に差を認めなかった(図 3)。

考察

原発性肺癌の脳転移症例は予後不良とされてきた。2004 年までの既報では MST が 2-6 か月である¹⁾²⁾。その後 EGFR-TKI が市販されて、脳転移にも有効であるとの報告がなされるようになり³⁾、化学療法である EGFR-TKI も頭蓋内病変の治療としての役割を果たすようになってきている。

当院の原発性非小細胞肺癌脳転移症例は、PS 不良群 (2-4)が半数を占めたにも関わらず MST が 400 日と、これまでの報告より長く²⁾、脳転移を有しない症例と比較しても有意差を認めなかった。頭蓋内病変に対する治療の進歩に伴い、脳転移症例の生存率が向上した可能性が考えられた。

当院の検討では B.I. ≥ 400 が予後不良という結果が認められた。Gaspar ら⁴⁾の報告では、PS0-1、神経症状なし、頭蓋外転移なし例が予後良好とされていたが、当院の解析結果ではいずれも有意差がなかった。B.I. ≥ 400 が予後不良な点に関しては、脳転移に関わらず非喫煙者の肺癌の予後が良好という報告がある⁵⁾。今回は解析していないが、喫煙により COPD の併存や心血管系イベントのリスクが高まることなどが考えられる。

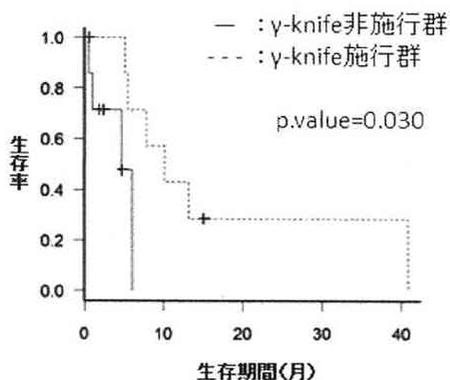


図2: EGFR-TKI非投与例における γ -knifeの比較

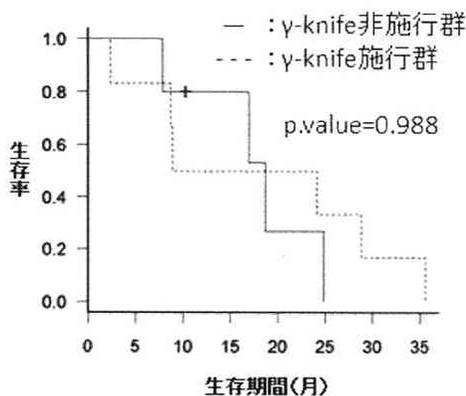


図3: EGFR-TKI投与例における γ -knifeの比較

当院の解析では脳転移症例において EGFR-TKI 投与例では、有意差は認められないものの予後良好な傾向であった。全脳照射施行群の予後が不良であった。原因としては PS 不良例、EGFR-TKI 非投与例が多く含まれているためと考えられた。病状の進展に伴い多発の脳転移が出現して、全脳照射以外の選択肢がなかったと考えられる。また当院の脳転移を有する症例に対する EGFR-TKI 投与例では、MST は 570 日と最近の報告と同程度であった⁶⁾。当院でも EGFR-TKI の投与にて脳転移が消失する症例を経験しており、EGFR-TKI は EGFR 遺伝子変異陽性症例では、脳転移

に対する有効な治療法であると考えられた。 γ -knife 施行も EGFR-TKI 非投与例では生存率の延長が認められているが、一般的に全脳照射、 γ -knife、EGFR-TKI の戦略的な使用について一定の見解は得られていない。

当院でも以下のような症例を経験している。1 例目は 70 歳代男性、PS0、肺腺癌 T4N3M1 BRA (UICC 第 6 版) で、1st line はプラチナ併用療法、15 ヶ月目に EGFR-TKI に変更し 37 ヶ月目に永眠された。 γ -knife は診断時および 8 ヶ月目に施行した。EGFR-TKI 投与中には脳転移に対する放射線療法は施行せず頭蓋内病変のコントロールが可能であった。2 例目は 40 歳代女性、PS0、肺腺癌 T4N3M1 BRA/OSS (UICC 第 6 版) EGFR 遺伝子変異陽性であった。診断時 γ -knife 適応となる脳転移があったが、頭蓋内病変の治療として EGFR-TKI を先行させる方針とした。この症例では放射線治療をせずに脳転移が消失した。EGFR-TKI に耐性となり、殺細胞性化学療法を施行していたが頭蓋内病変が再燃し、18 ヶ月目に全脳照射を施行した。

頭蓋内病変に対する治療戦略において、どの治療を優先させるかについて一定の見解はまだない。全脳照射に関しては副作用を懸念して、無症状の場合 EGFR-TKI を優先すべきという報告がある⁷⁾。現在 γ -knife の適応基準以外では脳転移に対する明確な治療指針はなく、症例毎に対応しているのが現状である。EGFR 遺伝子変異陽性症例については頭蓋内転移に対する治療選択肢が増えるため、症例毎にこれらの治療の組み合わせを検討することが必要と考えられた。

結語

当院における原発性肺癌脳転移症例予後因子を解析した。予後不良因子としては B.I. ≥ 400 があげられた。EGFR-TKI は脳転移に対する治療選択肢のひとつと考えられ、放射線治療との併用については方法や時期など症例毎の検討が重要と思われた。

引用文献

- 1) 酒井洋、米田修一、砂倉瑞良、他. 原発性肺癌脳転移例の予後因子解析と長期生存例の検討. 肺癌 1995; 35: 407-415.
- 2) Andrew 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: 1665-1672.
- 3) Nishi N, Kawai S, Yonezawa T, et al. Effect of gefitinib on brain metastases from non-small cell lung cancer. Neurol Med Chir 2006; 46: 504-507.
- 4) Gaspar L, Scott CB, Byhardt R, 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: 745-751.
- 5) Nagakura H, Nishikawa M, Kusano N, et al. The impact of a negative history of smoking on survival in patients with non-small cell lung cancer detected with clinic-based screening programs.

Intern Med 2012; 51: 3115-3118.

- 6) Park SJ, Kim HT, Lee HD, et al.
Efficacy of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for brain metastasis in non-small cell lung cancer patients harboring either exon 19 or 21 mutation. Lung Cancer 2012; 77: 556-560.
- 7) Kim JE, Lee DH, Choi Y, et al.
Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastases. Lung Cancer 2009; 65: 351-354.