

# 転移脳性腫瘍に対するガンマナイフ治療から7年以降に 症候性遅発性放射壊死をきたした2例

<sup>1</sup>佐藤憲市、<sup>1</sup>伊東民雄、<sup>1</sup>高梨正美、<sup>1</sup>尾崎義丸、<sup>1</sup>及川光照

<sup>1</sup>杉尾啓徳、<sup>1</sup>浅野目卓、<sup>1</sup>中村博彦、<sup>2</sup>田中伸哉

<sup>1</sup>中村記念病院 脳神経外科 脳腫瘍センター

<sup>2</sup>北海道大学大学院医学研究科 病理学講座 腫瘍病理学分野

## Two cases of symptomatic delayed radiation necrosis after seven years from Gamma Knife Radiosurgery for brain metastases

<sup>1</sup>Kenichi SATO, M.D., <sup>1</sup>Tamio ITO, M.D., <sup>1</sup>Masami TAKANASHI, M.D., <sup>1</sup>Yoshimaru OZAKI, M.D.,  
<sup>1</sup>Mitsuteru OIKAWA, M.D., <sup>1</sup>Hironori SUGIO, M.D., <sup>1</sup>Taku ASANOME, M.D., <sup>1</sup>Hirohiko NAKAMURA, M.D.,  
<sup>2</sup>Shinya TANAKA, M.D. Ph.D.

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, Brain tumor center, Nakamura Memorial Hospital

<sup>2</sup>Laboratory of Cancer Research, Department of Pathology, Hokkaido University

### Abstract

**Background:** The majority of symptomatic delayed radiation necrosis after gamma knife radiosurgery (GKS) occurs within 3 years of radiosurgical treatment. Frequency of symptomatic delayed radiation necrosis after 7 years from the gamma knife radiosurgery for brain metastases is very low (about 0.05%). We describe 2 cases of delayed radiation necrosis that become symptomatic 7 years after GKS for brain metastases and that were successfully treated by surgical removal.

**Case description:** A 63-year-old man and a 70-year-old man were treated with GKS for occipital brain metastases. However, both patients complained of gait disturbance and visual symptoms from around 7 years after GKS. Magnetic resonance imaging showed irregular enhanced multi cystic mass surrounded by large area of brain edema. Both patients underwent surgical removal of the cystic mass. Gait and visual disturbance improved postoperatively and brain edema subsided. The histological diagnosis was radiation necrosis in both cases. The surrounding area of radiation necrosis, tissue deposition of fibrin and bleeding from new blood vessels developed in the cavernous hemangioma-like were seen.

**Conclusion:** These cases of delayed radiation necrosis after 7 years from GKS suggest that repeated bleeding from new blood vessels developed in the cavernous hemangioma-like and cyst formation had increased the size.

**Key words :** delayed radiation necrosis, Gamma knife radiosurgery, brain metastases

## I. はじめに

ガンマナイフ治療後の症候性遅発性放射線壊死は大多数が3年以内に起こる。転移性脳腫瘍の場合は長期生存する症例が少ないため、ガンマナイフ治療から7年以降に症候性となった遅発性放射線壊死の頻度は極めて低い(0.05%程度)。今回、ガンマナイフ治療から7年以降に症候性となった遅発性放射線壊死2例を経験したので病理学的な検討を加え報告する。

## II. 症 例

〈症 例 1〉 63歳、男性

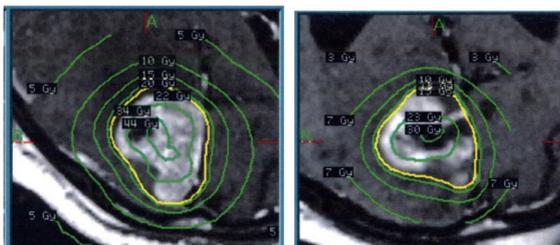
主 訴：頭痛、歩行障害

既往歴：60歳時肺扁平上皮癌 68歳時耳下腺癌

家族歴：特記すべきことなし

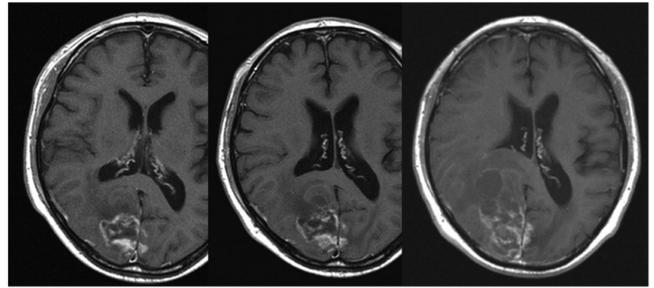
現病歴 61歳時に右後頭葉の転移性脳腫瘍(肺癌原発)に対してガンマナイフ治療(辺縁線量22Gy、最大線量48Gy)を受けた。変部の増大があり、1年後に2度目のガンマナイフ治療(辺縁線量15Gy、中心線量33Gy)を受けた(Fig. 1)。病変部はガンマナイフ治療から4年後から嚢胞を形成し、ガンマナイフ治療から7年後には嚢胞と周囲の脳浮腫が増大した(Fig. 2)。頭痛と歩行障害が出現したためガンマナイフ治療から7年8ヶ月後に入院となった。

入院時現症 意識清明。運動麻痺なし。左下1/4半盲。右上1/4半盲。



A | B

Fig.1 ガンマナイフ線量計画  
初回の線量計画：辺縁線量22Gy、中心線量48Gyで治療(A)。2回目の線量計画：辺縁線量15Gy、中心線量33Gyで治療 (B)。



A | B | C

Fig.2 頭部MRI (造影T1強調画像)

ガンマナイフから4年後には壁が造影される嚢胞性病変を認めた (A)。ガンマナイフから5年後には嚢胞性病変の増大を認めた (B)。ガンマナイフから7年後には嚢胞性病変と周囲の脳浮腫の増大を認めた (C)。

検査所見 一般末梢血・生化学検査に異常なし

画像所見 単純CTでは周囲に多発性の嚢胞を伴う出血性病変を認め、内部に石灰化も認めた (Fig. 3A)。MRIのT2やT2\*強調画像では、出血を伴った病変部の周囲に、低吸収域辺縁を伴った多発性嚢胞: multi-cyst with low intensity rim (MCLIR) を認めた (Fig. 3B、C)。造影T1強調画像では、病変部と周囲の嚢胞は不均一に造影された (Fig. 3D、E、F)。

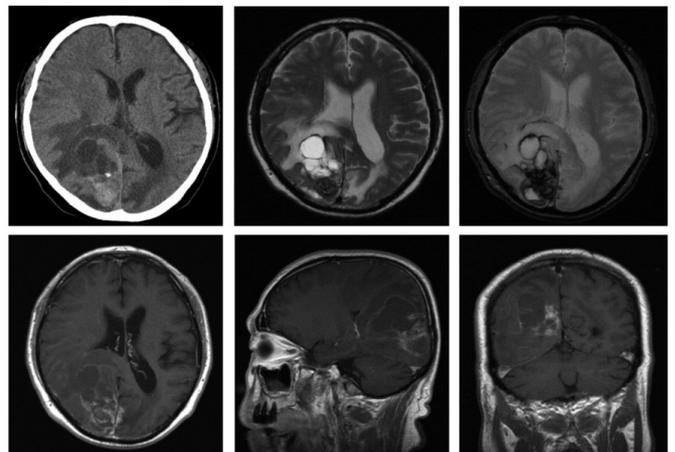


Fig.3 ガンマナイフから7年8ヶ月後の画像

単純CTでは周囲に多発性の嚢胞を伴う出血性病変を認め、内部に石灰化も認めた (A)。MRIのT2強調画像 (B)、T2\*強調画像 (C) では出血を伴った病変部の周囲に低吸収域辺縁を伴った多発性嚢胞: multi-cyst with low intensity rim (MCLIR) を認めた。造影T1強調画像では病変部と周囲の嚢胞は不均一に造影された (D、E、F)。

手術 初回ガンマナイフ治療から7年8ヶ月後に開頭術にて病変部を摘出した。術中所見として、病変部の表面は赤色で、多房性で新生血管が発達し、海面状血管腫様の外観であった (Fig. 4)。視野障害の悪化を回避するために嚢胞壁の一部は残存させた。

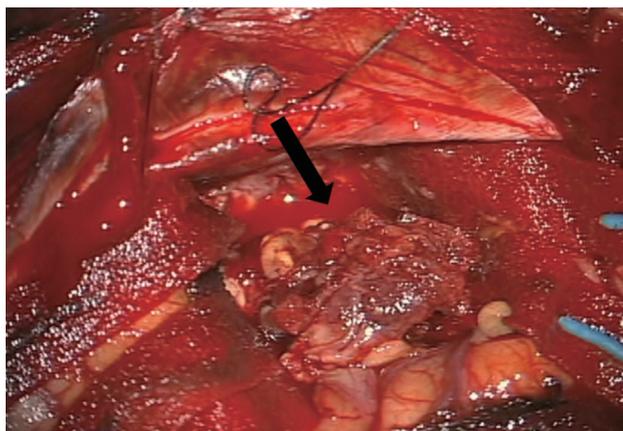


Fig.4 術中所見  
海面状血管腫様の病変 (矢印)。

病理診断 病変の中心部は高度に変性した脳実質と血腫を含んだ凝固壊死が確認された (Fig. 5A)。壊死巣の周辺には、海綿状血管腫様に発達した血管と高度な出血および

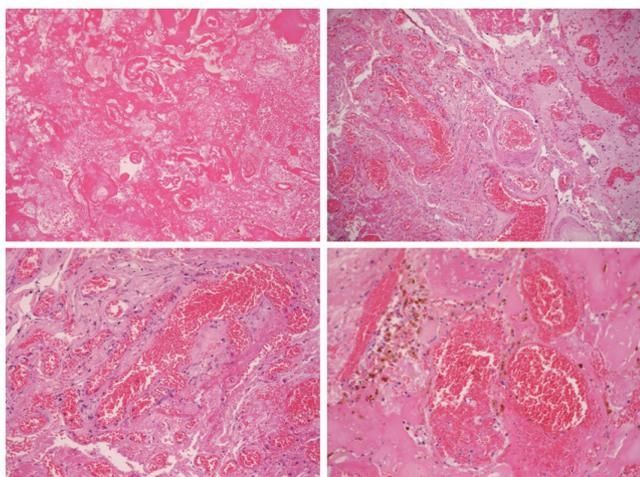


Fig.5 病理学的所見 (Hematoxylin and Eosin stain)  
高度に変性した脳実質と血腫を含んだ凝固壊死を認めた (A)。海綿状血管腫様に発達した血管と出血およびフィブリンの析出を認めた (B, C)。背景の組織にはgliosisやヘモジデリン沈着を認めた (D)。

よびフィブリンの析出した組織が見られた (Fig. 5B、C)。背景の組織には gliosis やヘモジデリン沈着が見られた (Fig. 5D)。

術後経過 病変周囲の浮腫の減少に伴い、左上1/4半盲は改善した。頭痛と歩行障害も改善し退院となった。

〈症 例 2〉70歳、男性。

主 訴：見当識障害・歩行障害。

既往歴：55歳 右後頭葉の転移性脳腫瘍 (肺癌原発)

家族歴：特記すべきことなし

現病歴 右後頭葉の転移性脳腫瘍 (肺癌原発) に対してガンマナイフ治療 (辺縁線量25Gy、最大線量50Gy) を受けた (Fig. 6)。ガンマナイフから2年後には嚢胞性病変

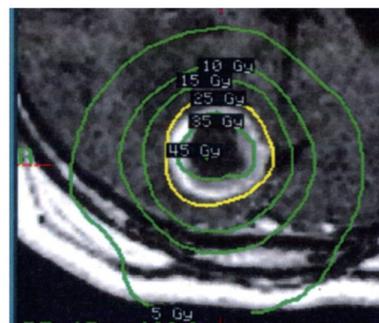


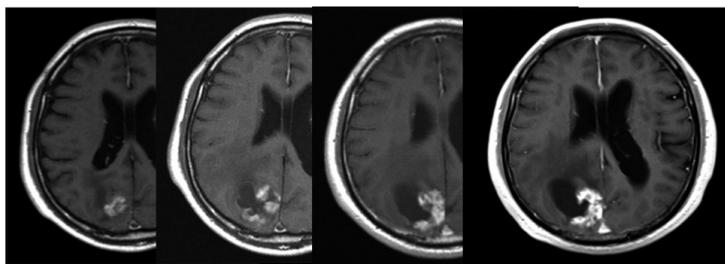
Fig.6 ガンマナイフ線量計画  
辺縁線量25Gy、中心線量50Gyで治療。

を認めた (Fig. 7A)。ガンマナイフから4年後には嚢胞性病変と造影される病変の増大を認めた (Fig. 7B)。ガンマナイフから6年後には嚢胞性病変と造影される病変の更なる増大を認めた (Fig. 7C)。ガンマナイフから8年後には嚢胞性病変と周囲の脳浮腫の増大を認めた (Fig. 7D)。見当識障害と歩行障害が出現したため、初回ガンマナイフ治療から10年後に入院となった。

入院時現症 意識清明。左同名半盲と右下1/4盲を認めた。

検査所見 一般末梢血・生化学検査に異常なし

10年後の画像所見 単純CTでは周囲に浮腫を伴う嚢胞と出血性病変を認めた (Fig. 8A)。MRIのT2やT2\*強調画像では、出血を伴った病変部の周囲に低吸収域辺縁を伴った

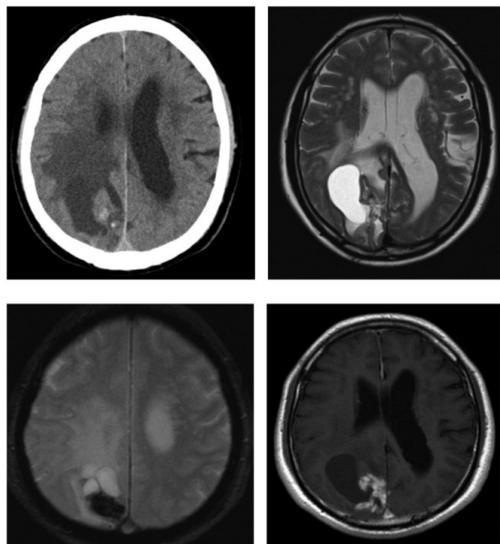


A | B | C | D

Fig.7 頭部MRI (造影T1強調画像)  
 ガンマナイフから2年後には囊胞性病変を認めた (A)。ガンマナイフから4年後には囊胞性病変と造影される病変の増大を認めた (B)。ガンマナイフから6年後には囊胞性病変と造影される病変の更なる増大を認めた (C)。ガンマナイフから8年後には囊胞性病変と周囲の脳浮腫の増大を認めた (D)。

多発性囊胞：multi-cyst with low intensity rim (MCLIR) を認めた (Fig. 8 B、C)。造影T1強調画像では、病変部は不均一に造影された (Fig. 8D)。

手術 初回ガンマナイフ治療から10年後に開頭術にて病変部を摘出した。血腫を含む赤色腫瘤を摘出した (Fig. 9)。視野障害の悪化を回避するために囊胞壁の一部は残存させた。



A | B  
 C | D

Fig.8 ガンマナイフから10年後の画像  
 単純CTでは周囲に浮腫を伴う囊胞と出血性病変を認めた (A)。MRIのT2強調画像 (B)、T2\*強調画像 (C) では出血を伴った病変部の周囲に低吸収域辺縁を伴った多発性囊胞:multi-cyst with low intensity rim (MCLIR) を認めた。造影T1強調画像では病変部は不均一に造影された (D)。

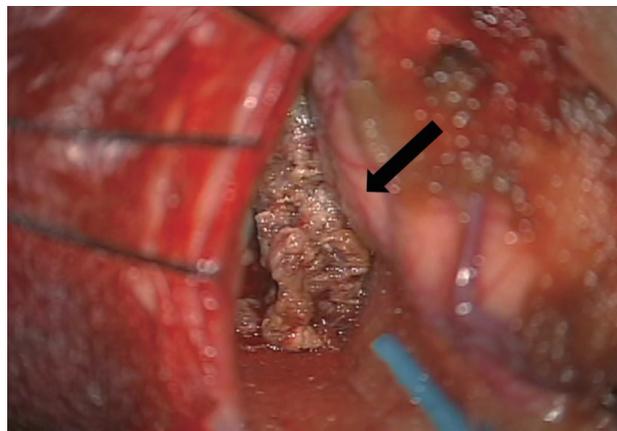
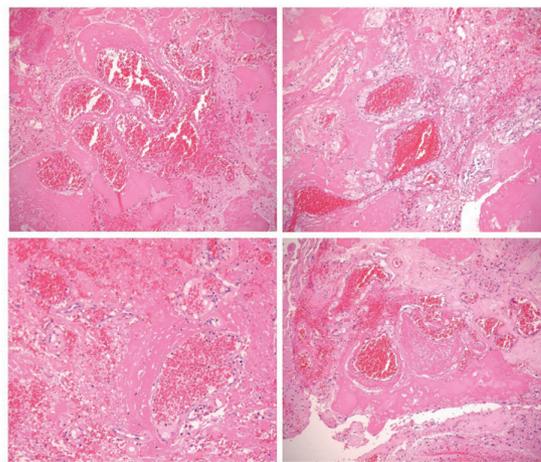


Fig.9 術中所見  
 血腫を含む赤色腫瘤 (矢印)。

病理診断 海綿状血管腫様に発達した血管増生を認め、硝子化変性した血管とフィブリンの析出と著明な出血を認めた。周囲の脳組織にはgliosisがみられた (Fig. 10A、B、C、D)。



A | B  
 C | D

Fig.10 病理学的所見 (Hematoxylin and Eosin stain)  
 海綿状血管腫様に発達した血管増生を認め、硝子化変性した血管とフィブリンの析出、著明な出血を認めた。周囲の脳組織にはgliosisを認めた (A、B、C、D)。

術後経過 視野狭小は術後に一時的に悪化した。最終的には術前よりも改善した。見当識障害と歩行障害も改善し退院となった。

### Ⅲ. 考 察

定位放射線治療後の放射線壊死は、組織学的には33%の頻度で生じている<sup>1)</sup>。しかし、症候性となるものは僅かに1.7-7.6%であり<sup>2)</sup>、大多数は放射線治療から3年以内に起こる<sup>3)</sup>。放射線治療から7年以上経過してから症候性となった遅発性放射線壊死の報告も散見されるが、そのほとんどは良性腫瘍かAVMに対しての報告である。転移性脳腫瘍の5年生存率は6.1%であり、ガンマナイフ治療から7年以上経過してから症候性となった遅発性放射線壊死は0.05%程度と極めてまれである。

遅発性放射線壊死を生じさせる放射線治療線量であるが、X線による1回線量2Gyの分割照射で、脳に対して総線量60Gy以上の照射で発生する。この線量は生物学的等価線量として、ガンマナイフでは、境界線量20Gyに相当する。

放射線治療終了から3年程度の遅発性放射線壊死は、画像MRIのT2強調画像で白質に帆立貝状 (scaloped appearance) あるいは不規則な高信号域であり、造影MRIでは不規則なリング状増強効果を示す。一方、本症例のように放射線治療から7年以上を経過した遅発性放射線壊死の画像的特徴は、①造影MRIでは、嚢胞や出血を伴い不規則に造影される病変であり、②MRIのT2\*強調画像では、低吸収域辺縁を伴った多発性嚢胞：multi-cyst with low intensity rim (MCLIR: ミクルル) が特徴的である (Fig. 3C、Fig. 7C)。

放射線治療終了から3年程度の遅発性放射線壊死と7年以上経過した遅発性放射線壊死の病理学的な違いであるが、3年程度の遅発性放射線壊死は、肉眼的に黄色で弾性があり硬く、白質の浮腫性変化を認め、血管壁の肥厚と類線維素変化 (fibrinoid degeneration) や、血管内皮細胞の増殖とそれによる血管の狭窄や血栓形成などの凝固壊死が見られる。一方、7年以上を経過した遅発性放射線壊死の病理的所見は、本症例のように壊死巣周囲の壊死巣辺縁領域に拡張した毛細血管様の新生血管 (telangiectasia) と血腫を認めることが特徴である。

遅発性放射線壊死の発生機序はいまだ明らかにされていないが、最近では、宮武ら<sup>4)</sup> が放射線壊死の病態病理についての仮説を報告している。放射線治療により腫瘍はダメージを受けるが、それに伴い、照射野内や腫瘍近傍の血管も損傷を受け血流障害が生じる。これにより虚血が生じ、壊死巣周囲の領域で反応性アストロサイトから血管内皮増殖因子 (VEGF) が産生される。この

VEGFにより脆弱で漏れやすい新生血管が増殖し、そこから血漿成分が漏出することで脳浮腫が助長され、出血を起こしたり嚢胞が形成されたりする。この浮腫がさらに組織間隙の圧を亢進し、ますます血流障害を進行させ悪循環に陥るといふ仮説である (Fig. 7)。

症候性放射線壊死に対しては有効な治療法は確立していない。虚血が誘導される前なら、抗凝固薬やビタミンEによる血流の確保が予防につながるが<sup>5)</sup>、いったん虚血が誘導されVEGFが産生されれば、このような治療では十分な効果は得られない。VEGFを産生する反応性アストロサイトを手術により除去するか、ベバシズマブにより直接VEGFの効果を打ち消すことが有効であると考えられている<sup>6)</sup>。ステロイドは初期治療には効果を示すが副作用のため長期にわたる投与は難しい。今回経験した2例とも、ステロイドのみでは病変の増大を抑制することができず、手術により病変部の摘出を行うことで病変周囲の脳浮腫が消失し良好な結果を得ている。手術の方法であるが、症例1、2共に、視野障害の悪化を回避するために病変の嚢胞壁は残存させたため、放射線壊死病変を完全には摘出していないが、その後の経過観察では、残存させた嚢胞壁は自然退縮し、病変周囲の脳浮腫も消失した。このことはVEGFを産生する反応性アストロサイトの数が手術により減少したことにより、放射線壊死の悪循環が断ち切られたことで治癒の方向へ向かったと考えられた。癌治療の進歩により長期生存が可能となる症例も増加しており、本症例の様に、治療から7年以上経過してから症候性となる遅発性放射線壊死は今後増加すると予想される。現状では、日本においてベバシズマブは転移性脳腫瘍の放射線治療後の放射線壊死に対して医療保険の適応を認められていないが、ベバシズマブが放射線壊死の治療に対し有効であるという報告もあり<sup>6)</sup>、手術で摘出が不可能な脳深部の放射線壊死病変に対しての治療に期待がかかる。今後、日本における転移性脳腫瘍の放射線治療後の放射線壊死に対するベバシズマブ医療保険の適応が望まれる。

### Ⅳ. 結 語

ガンマナイフ治療から3年以内の遅発性放射線壊死は、血管の病変を主体とした虚血による凝固壊死であるが、ガンマナイフ治療から7年以降の遅発性放射線壊死は、海綿状血管腫様に発達した新生血管が出血を繰り返し、嚢胞を形成しながら増大すると考えられた。

## 参考文献

- 1) Chang SD, Shuster DL, Steinberg GK, et al. : Stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations : pathologic changes in resected tissue. Clin Neuropathl, 1997 ; 16 : 111-116
- 2) Izawa M, Hayashi M, Chernov M., et al. : Long-term complications after gamma knife surgery for arteriovenous malformations. J Neurosurg, 2005 ; 102 Suppl : 34-37
- 3) Jagannathan J, Petit JH, Balsara K, et al. : Long-term survival after gamma knife radiosurgery for primary and metastatic brain tumors. Am J Oncol, 2004 ; 27: 441-444
- 4) 宮武伸一、古瀬元雄 : 放射線壊死の成因と治療。脳外誌、2012 ; 21 : 472-480
- 5) Glantz MJ, Burger PC, Friedman AH, et al. : Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. Neurology, 1944 ; 44 : 2020-2027
- 6) Gonazalez J, Kumar AJ, Conrad CA, et al. : Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007 ; 67:323-326