

回転照射による下垂体腺腫の放射線治療成績及び 放射線障害についての検討

安 倍 明¹⁾ 真里谷 靖¹⁾ 樽 沢 信 子¹⁾
竹 川 鉦 一¹⁾ 淀 野 啓¹⁾ 渡 辺 定 雄²⁾
甲 藤 敬 一³⁾

抄録 下垂体腺腫の術後照射の成績及び放射線障害について検討した。対象は1982年9月より1993年4月まで弘前大学附属病院放射線科にて放射線治療を行った46例(男22例, 女24例)である。全例が手術後に10 MVのLinac X線で45~48 Gy/23 fr (1.8~2 Gy)の通常分割照射(5回/週)が施行された。照射方法は360°の回転照射が38例, 原体照射が6例, 左右対向2門照射が2例であった。照射終了後の腫瘍再増殖の有無を観察した。経過観察期間は6ヵ月から101ヵ月で, 平均が51.7ヵ月であった。

KAPLAN-MEIER法による累積腫瘍再増殖抑止率は80.8%であった。放射線照射による遅発性脳壊死の発生はまだ確認されていない。

過去の文献による遅発性脳壊死の発生例の多くは, 総線量が57 Gy以上又は, 左右対向2門照射である。今回総線量を45~48 Gyとし回転照射を中心に照射したことで, 腺腫の良好な累積再増殖抑止率が得られ, また遅発性脳壊死の発生がなかったと考えられた。

弘前医学 46:163-168, 1994

Key words : pituitary adenoma rotation radiotherapy
postoperative irradiation late brain necrosis

TREATMENT RESULTS AND COMPLICATION OF ROTATIONAL RADIOTHERAPY FOR PITUITARY ADENOMA

AKIRA ANBAI¹⁾, YASUSHI MARIYA¹⁾, NOBUKO TARUSAWA¹⁾
SHOICHI TAKEKAWA¹⁾, HIRAKU YODONO¹⁾, SADA O WATANABE²⁾,
KEIICHI KATTOH³⁾

Abstract A retrospective analysis was performed on 46 patients with pituitary adenomas treated with postoperative radiotherapy. Forty six patients (22 males and 24 females) underwent surgical resection and the subsequent radiotherapy. All patients were treated with 10 MV linac-X ray; rotational irradiation for 44 patients and lateral parallel opposed paired ports for 2 patients. Patients received irradiation from 45 to 48 Gy per 23 fr (1.8-2 Gy/fr) using conventional fractionation. The progression-free rate was 80.8% after 8 years. No patients revealed late radiation necrosis of the brain. The authors concluded that rotational or conformation radiotherapy was of benefit for safety with regard to late radiation brain damage.

Hirosaki Med. J. 46:163-168, 1994

¹⁾ 弘前大学医学部放射線医学講座(主任 竹川鉦一教授)

²⁾ 青森県立中央病院放射線科

³⁾ 青森労災病院放射線科
平成6年6月13日受付
平成6年9月21日受理

¹⁾ Department of Radiology, Hirosaki University School of Medicine (Director: Prof. S. TAKEKAWA), Hirosaki, Japan

²⁾ Department of Radiology, Aomori Prefectural Central Hospital, Aomori, Japan

³⁾ Department of Radiology, Aomori Rosai Hospital, Hachinohe, Japan

Received for publication, June 13, 1994

Accepted for publication, September 21, 1994

結 言

下垂体腺腫の治療は、近年、経蝶形骨下垂体手術などの手術手技の進歩によって、その治療成績が向上してきたが、腺腫の進展範囲が広いために全摘出することが困難な症例もある。また全摘出された症例でも、術後に再発する場合もあり^{1,2)}、補助療法として、放射線治療や薬物療法が行われている³⁾。

当科での下垂体腺腫の術後照射例について検討したところ、その再発予防に良好な治療成績が得られたので、放射線障害の考察も加えて報告する。

対象と方法

対象は1982年9月より1993年4月まで、弘前大学医学部付属病院放射線科にて放射線治療を行った術後下垂体腺腫46例である。性別は、男性22例、女性24例、年齢は16歳から71歳まで平均46.2歳であった(表1)。

術後2カ月以内の照射例が36例、術後2～4カ月後の照射例が2例、4カ月以降の再発例の照射が8例であった。

手術前の症状でもっとも多かったのが両耳側半盲などの視野障害で27例、視力障害が5例、末端肥大症が10例、乳汁漏出無月経症候群が8例であった。Computed tomography (CT) にて偶然発見された症例が1例であった。

下垂体腺腫の病理組織診断の内訳は、嫌色素性腺腫が31例、好酸性腺腫が8例、その他に手術が試験開頭に終わったために病理組織標本が得られなかったり、他院での手術例などによる病理診断不明例が7例であった。これらは術前の画像診断や臨床検査成績等を総合して下垂体腺腫と診断された(表2)。

治療前の内分泌学的検索にて、ホルモン産生腺腫は、プロラクチノーマが9例、成長ホルモン(GH)産生腺腫が10例、adrenocorticotrophic hormone (ACTH)産生腺腫が1例とされた。その他26例はホルモン非産生腫

表1 対象
(1982.9～1993.4)

| 年齢 | 男性 | 女性 | 計 |
|-------|----|----|----|
| 10～19 | 0 | 2 | 2 |
| 20～29 | 5 | 2 | 7 |
| 30～39 | 2 | 5 | 7 |
| 40～49 | 4 | 3 | 7 |
| 50～59 | 7 | 6 | 13 |
| 60～69 | 3 | 6 | 9 |
| 70～79 | 1 | 0 | 1 |
| 計 | 22 | 24 | 46 |

表2 病理組織分類

| | |
|--------|----|
| 嫌色素性腺腫 | 31 |
| 好酸性腺腫 | 8 |
| 好塩基性腺腫 | 0 |
| 不明 | 7 |
| 計 | 46 |

表3 ホルモン分泌能

| | |
|---------|----|
| プロラクチン | 9 |
| 成長ホルモン | 10 |
| ACTH | 1 |
| ホルモン非産生 | 26 |
| 計 | 46 |

表4 手術結果

| | 全摘出 | 亜全摘出 | 計 |
|--------|-----|------|----|
| 経蝶形骨洞術 | 3 | 9 | 12 |
| 開頭術 | 5 | 29 | 34 |
| 計 | 8 | 38 | 46 |

瘍であった(表3)。

術前の腫瘍の大きさは、術中に確認されたもの、及びCTやmagnetic resonance imaging (MRI) にて推定されたものをあわせ、1cm以下のmicroadenomaが4例、1～2cmが9例、2～3cmが16例、3cm以上が11例であった。腫瘍の大きさが確認できなかったものは6例であった。

全例に初回治療としてHardy法、又は開頭術による腫瘍摘出術が行われた。腫瘍の全摘出が得られた症例は17.4%で、残り82.6%は亜全摘に終わった(表4)。

表 5 放射線治療法
(10 MV Linac X ray)

| | | |
|----------|---------------|----|
| 回転照射 | 48 Gy/24 fr | 1 |
| | 46 Gy/23 fr | 30 |
| | 46.8 Gy/26 fr | 1 |
| | 45 Gy/23 fr | 4 |
| | 45 Gy/25 fr | 2 |
| 原体照射 | 46 Gy/23 fr | 4 |
| | 45 Gy/23 fr | 2 |
| 対向 2 門照射 | 46 Gy/23 fr | 1 |
| | 45 Gy/23 fr | 1 |
| 計 | | 46 |

腫瘍摘出術後より放射線治療までの期間は 2 カ月以内がほとんどで、36 症例が平均 29.6 日で照射開始となっている。2～4 カ月後に照射が行われた症例は、手術では全摘出がなされたと思われたが、その後のホルモン分泌の低下が得られず、腫瘍の残存が疑われて照射となった症例であった。4 カ月以降の照射例は、腫瘍摘出術直後の放射線治療は行われずに経過観察されていたが、腫瘍の再増殖が、CT あるいは MRI にて確認された例、又はホルモンの分泌が、亢進してきたために再増殖が疑われ、照射となった症例であった。

放射線治療は、45～48 Gy/23～26 fr (1.8～2 Gy/fr) を 10 MV の Linac X 線で、週 5 回の通常分割で照射した。照射方法は 360° の回転照射が 38 例、原体照射が 6 例、左右対向の 2 門照射が 2 例であった (表 5)。全放射線治療期間は 30～51 日間で平均 35.2 日間を要した。

放射線照射後、45 例について CT や MRI などの画像診断を使った経過観察を行った。

1 例については、照射後に居住地の変更があり、その後の経過が不明となった。経過観察期間は 6 カ月から 101 カ月で、平均観察期は 51.7 カ月であった。

Kaplan-Meier 法によって、放射線照射後の累積腫瘍再増殖抑止率を求めた。

結 果

摘出術及び放射線治療後の一次治療効果は

視野、視力の改善が 64.1% にみられた。

治療後に悪化した症例は 4.6% だったが、これらは手術時に誤って視神経を傷害した例や既に視神経が脂肪変性を起こしていた例などで、放射線による直接的な障害とは考えにくいものであった。

術前にホルモン産生腺腫と診断された 20 例で、放射線治療終了後にホルモン分泌の改善が得られた例は 4 例 (20%) にとどまり、この点での治療効果は良好ではなかった。

放射線治療による腫瘍の縮小効果は、画像診断で縮小を認めた症例が 5 例 (10.9%)、不変が 37 例 (80.4%)、再増殖が 3 例 (6.5%) だった (表 6)。

再増殖した症例の 1 例は、初回治療は手術のみで、術後 6 年 7 カ月後に再発がみられ、再手術後に放射線照射が行われたが、照射約 8 カ月後に再び腫瘍の増殖が確認された。2 例は手術直後の照射が行われた例であったが、36 カ月後、及び 90 カ月後に再増殖が確認された。

Kaplan-Meier 法による術後照射例の、累積腫瘍再増殖抑止率を求めたところ、5 年で

表 6 放射線治療後腫瘍縮小効果

| | |
|---------|------------|
| 縮 小 | 5 (10.9%) |
| 不 変 | 37 (80.4%) |
| 再発, 再増殖 | 3 (6.5%) |
| 不 明 | 1 (2.5%) |
| 計 | 46 |

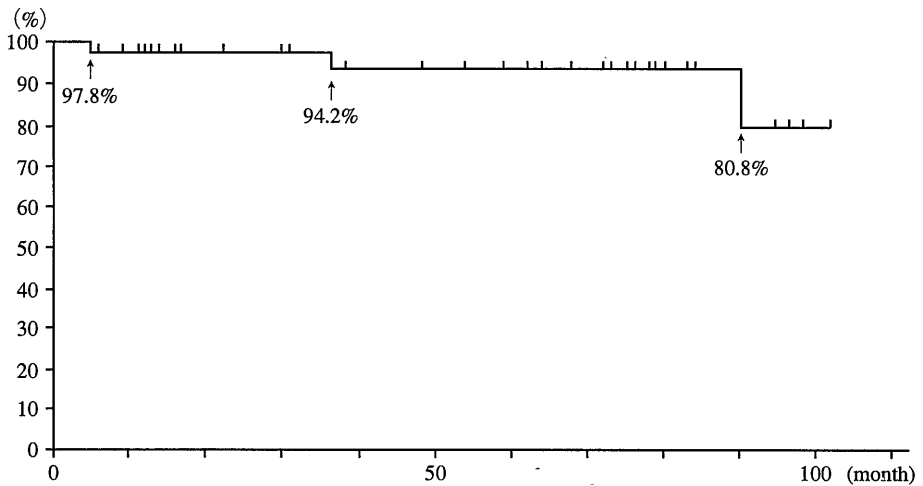


図1 腫瘍再増殖抑止率 (Kaplan-Meier 法).

94.3%, 8年で80.8%と良好な再増殖抑止効果が得られた (図1).

放射線照射による障害と考えられる, 遅発性脳壊死の発生は, まだ1例も確認されていない.

考 察

下垂体腺腫の治療において, 手術単独での術後の腫瘍再発率は, 7.5%から20%であると報告されている^{1,2,4)}.

放射線治療は術後の再発予防照射や, 再発例に対する照射, 又は手術不能例などに行われている. 一般的に下垂体腺腫の放射線治療に必要な線量は, 45~50 Gy といわれ^{5,6)} 放射線治療による腫瘍の局所制御率は, 非機能性腺腫で80~90%, ホルモン産生腺腫では50~70%と報告されている^{7,8)}.

CHANG and POOL⁹⁾ は, 40~50 Gy 照射した下垂体腺腫の制御率は78%にのぼるが, 30~40 Gy の照射例では, 56%にとどまったとしている. McCOLLOUGH ら¹⁰⁾ も, 45 Gy/25 fr 以上の照射により90%以上の高い制御率が得られたと述べている.

GRIGSBY ら¹¹⁾ は, 下垂体腺腫の放射線治療成績で, 放射線治療単独例と術後照射例での

progression-free survival の差について述べているが, これによると, 照射10年後での progression-free survival は照射単独では80.5%であるのに対して, 術後照射では92.8%と高い効果があるとしている.

以上のように放射線治療は, 術後下垂体腺腫の再発予防に有効な治療法であると考えられる. 我々の検討でも, 腫瘍再増殖抑止率は照射後8年で80.8%と諸家らの報告^{7,11)} と比べても大差はなく, 術後下垂体腺腫の放射線照射の有用性が確認された.

一方で, 20例のホルモン産生腺腫で, その分泌の正常化が認められたのは20%と良好ではなかったが, McCOLLOUGH ら¹⁰⁾ の報告でも末端肥大症の25例で, GH の正常化が得られたものは, 7例 (28%) にとどまったと報告している.

放射線治療の副作用としては, 脳組織の障害, いわゆる遅発性脳壊死や汎下垂体機能低下症があげられる^{12,13)} が, 下垂体機能が低下することが, 放射線照射の治療効果を反映するとも考えられ, また今日ではホルモン補充療法が進歩しており, 遅発性脳壊死に代表される脳神経細胞の障害が, もっとも重大な副作用と考えられる.

下垂体腫瘍へ放射線を照射したことで、発生したと考えられる脳障害の報告例は、施設によって、その発生率に差異がみられるが、SHELIN ら¹⁴⁾は 0.4% の発生率と推定している。

一般的に照射線量の増加と、照射野の拡大により、脳神経細胞障害の発生率は、高まると考えられ、SHELIN ら¹⁴⁾や FUKAMACHI ら¹⁵⁾の報告でも、遅発性脳壊死が発生した症例の半数以上が、57Gy 以上の線量が照射されている。しかし宮田ら¹⁶⁾は左右対向 2 門の⁶⁰Co- γ 線による総線量 50.8Gy の照射でも脳壊死を認めたと報告している。

我々は、45~48Gy/23~24 fr (1.8~2Gy/fr) の照射を行った。これは腫瘍の再発予防に十分な効果を期待できる線量であり¹⁰⁾、また 10MV の Linac X 線で回転照射や原体照射を行ったことで、target となる腫瘍は線量分布で 95% 領域内におさめ、側頭葉や前頭葉などの正常脳組織を 50% 領域以下におくことができた (図 2)。

FISHER ら¹²⁾の検討では、134 例の下垂体腺腫の放射線治療で、45~50Gy/25 fr の照射を行った症例で、経過観察中に CT が行われた 84 例のうちで 2 例にのみ照射野内に一致した脳の虚血性変化がみられたが、遅発性脳壊死の発生はないと報告している。彼ら¹²⁾の症例では、その 89% に 360° の回転照射が行われて

いる。いままでの下垂体腺腫の放射線照射後の遅発性脳壊死の発生例では、宮田ら¹⁶⁾や FUKAMACHI ら¹⁵⁾の報告にみられるように、左右対向 2 門の照射例がほとんどである。この照射法では側頭葉などの正常脳組織の大部分が、線量分布の 90% 領域内に含まれることになり、これが遅発性脳壊死の発生を高めると考えられる。下垂体腺腫は承知のとおり、良性腫瘍であり、周囲への浸潤性の発育を示すことは無いとされる。CT や MRI の発達した今日では、腫瘍の局在診断は、はるかに容易となり、腫瘍に一致する照射野を設定することは、困難なことではない。したがって回転あるいは原体照射で、target を絞って 45~48Gy の放射線照射をすることにより遅発性脳壊死の発生率を低く抑え、腫瘍の再発予防に効果が期待できると考えられた。

文 献

- 1) TINDALL, G., McLANAHAN, S. and CRISTY, J. : Transsphenoidal microsurgery for pituitary tumors associated with hyperprolactinemia. *J. Neurosurg.*, **48** : 849-860, 1978.
- 2) SERRI, O., RASIO, E., BEAUREGARD, H. *et al.* : Recurrence of hyperprolactinoma after transsphenoidal adenectomy in women with prolactinoma. *N. Engl. J. Med.*, **309** : 280-283, 1983.
- 3) 吉田尚義, 武田福治, 木野内喬, 他 : 下垂体腫瘍薬物療法, 放射線療法, 日本臨床, **44** : 659-666, 1986.
- 4) ELKINGTON, S. G. and MCKISSOCK, W. : Pituitary adenoma : Results of combined surgical and radiotherapeutic treatment of 260 patients. *Br. Med. J.*, **1** : 263-266, 1967.
- 5) ARISTIZABAL, S., CALDWALL, W. L., AVILA, J. *et al.* : The relationship of time-dose fractionation factors to complications in the treatment of pituitary tumors by irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **2** : 667-673, 1977.
- 6) FLETCHER, G. H. : *Textbook of Radiotherapy*. 3rd ed. 444-498, Lee & Febiger, Philadelphia, 1980.
- 7) SHELIN, G. E. : Treatment of nonfunctioning

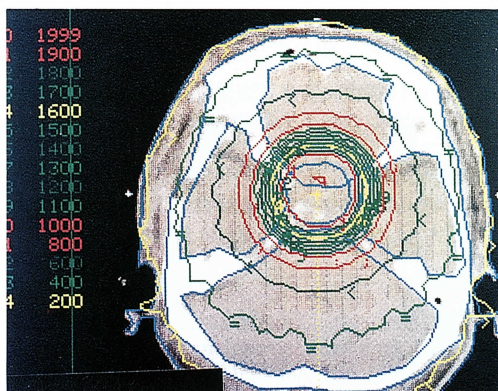


図 2 回転照射による線量分布図。

- chromophobe adenomas of the pituitary. Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med., **120** : 553-561, 1974.
- 8) DEVITA, V. T. Jr., HELLMAN, S., ROSENBERG, S. A. *et al.* : Cancer principles and practice of oncology. 1495, Lippincott, Philadelphia, 1985.
- 9) CHANG, C. H. and POOL, J. L. : The radiotherapy of pituitary chromophobe adenomas. Radiology, **89** : 1005-1016, 1967.
- 10) MCCOLLOUGH, W. M., MARCUS Jr, R. B., RHOTON Jr, A. L. *et al.* : Long-term follow-up of radiotherapy for pituitary adenoma : The absence of late recurrence after ≥ 4500 cGy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. **21** : 607-614, 1991.
- 11) GRIGSBY, P. W., SIMPSON, J. R. and FINEBERG, B. : Late regrowth of pituitary adenomas after irradiation and/or surgery. Cancer, **63** : 1308-1312, 1989.
- 12) FISHER, B. J. GASPARD, L. E. and NOONE B. : Radiation Therapy of Pituitary adenoma delayed sequelae. Radiology, **187** : 843-846, 1993.
- 13) RUSH, S. C. and NEWALL, J. : Pituitary adenoma the efficacy of radiotherapy as the sole treatment. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. **17** : 165-169, 1989.
- 14) SHELINE, G. E., WARA, W. M. and SMITH, V. S. : Therapeutic irradiation and brain injury. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., **6** : 1215-1228, 1980.
- 15) FUKAMACHI, A., WAKAO, T. and AKAI, J. : Brain stem necrosis after irradiation of pituitary adenoma. Surg. Neurol., **18** : 343-350, 1982.
- 16) 宮田左門, 出町 洋, 寺林 征, 他 : 下垂体腺腫放射線治療による遅発性脳壊死の1例. 癌の臨床, **38** : 1227-1231, 1992.