

脳腫瘍治療による画像所見

信州大学医学部附属病院放射線科

金子智喜

I はじめに

2016年のWHOによる脳腫瘍分類は、これまで形態的な病理所見により判断されていたものに対し、IDH (isocitrate dehydrogenase) 1/2変異や、1p/19q 共欠失の有無など遺伝学的な特徴に基づいて大幅な改定が行われた。従来の形態的な病理組織診断に基づく診断のみの場合には-NOS (not otherwise specified) とされ、明確な線引きがなされた。この背景には、遺伝学的な違いによる治療に対する応答性や、予後を左右するといったに多くの研究による裏付けがある¹⁾。

本邦では2006年にテモゾロミド (TMZ) の経口薬、2013年にはベバシズマブが採用され、そして2015年にはカルムスチンウェハーの脳内留置に対する承認条件が解除された。また、放射線治療装置も強度変調放射線治療 (IMRT) が普及したことにより、不整な腫瘍の形状に合わせた治療が行われるようになった。そして、これらの治療後の経過観察の画像では、治療に応じた様々な変化が認められるようになった。脳腫瘍については、ある程度定まった治療法が選択されてきたが、WHOの改定に準じた病理学的診断が一般的になったことで、疾患に応じた治療法や予後についての

研究が進むと考えられる。今回、治療介入後に生じる画像変化や、改定された診断基準について、画像の分野を取り上げ概説する。

II 放射線治療後の画像変化

Finkらは、2012年に放射線治療による障害について、急性反応 (Acute reaction)、早期遅延反応 (Early-delayed reaction: EDR)、晚期遅延反応 (Late-delayed reaction: LDR)、および増大と鑑別が必要となる偽増大 (Pseudoprogression: PP) を加えて論じている (表1)²⁾。

ARは、治療中に生じる脳浮腫によると考えられ、頭痛、吐き気および傾眠といった症状を呈する。ただし、1日あたり1.8~2.0 Gy、週5日、合計線量60 Gyという一般的な治療では生じないとされている。

EDRは、放射線治療終了後から数か月以内に生じる (3か月以内とされることが多い) 脳の浮腫を示す。病理学的には、放射線治療による乏突起膠細胞の障害による遅延性の白質脳症と考えられる。乏突起膠細胞はその cell cycle が長いこと、障害を受けてから発症までにタイムラグがある。このため、障害に対する実画像の変化が、一定の時間経過後に生じると考えられている。同様に乏突起膠細胞の障害による機序を示す

表1 放射線障害の種類 (文献4より改変)

	Acute radiation reaction	Early-delayed radiation reaction	Pseudoprogression	Late-delayed radiation reaction
機序		Oligodendrocyte の障害		
経過		可逆性		不可逆性
時期	放射線治療中	治療後数週~数か月	治療後数週~数か月	治療後数か月~数年
症状	不眠、悪心/嘔吐	L'hermitte's 兆候、腫瘍関連の症状増悪、不眠	なし~様々	局所機能障害、認知障害、てんかんなど
画像				
造影効果	No	No	Yes	Yes
Mass effect	No	No	Yes	Yes
浮腫	Yes	Yes	Yes	Yes

疾患として、一酸化炭素中毒で生じる遅発性白質障害が知られている。

LDRは、放射線治療完了後の半年～3年後程度で発生する。ただし、当院では9年以上経過観察している悪性神経膠腫において、段階的にLDRが発生した症例を経験している。放射線誘発壊死(Radiation induced necrosis: RN)はLDRに生じる様々な病態の一つであり、びまん性白質脳症、その他、萎縮や石灰化などを含んでいる(表2)。画像所見はこれら病理学的変化を反映したものとなる。LDRの発生部位は、治療部位の周囲にとどまらず、反対側の半球で認められることもあり、放射線誘発癌との鑑別を要する場合もある。放射線壊死について一貫した報告はないが、投与総線量、治療期間、年齢や血管障害の合併との関係があるとされる。エリスの式($neuret = D \times N^{0.41} \times T - 0.33$; D = 総線量, N = 分割数, T = 治療日数)によれば、放射線壊死の域値は1000～1100 neuretとされ、総線量60 Gy、一回2 Gy、週5日治療による場合は1080 neuretとなり、約5%未満の発生率と考えられる³⁾。放射線壊死をきたした症例の剖検から、壊死は合併症ではなく治療効果として捉える面もある。しかしながらEDRやPPと異なり、LDRにおける脳障害は不可逆的であり、治療効果が優れても認知機能の低下や重大な機能欠損を招くことが問題となる。

Pseudoprogressionは、放射線治療完了後1から3か月以内の早期遅延反応の期間中に発生する。画像上の増大を認めるが、腫瘍の真の増大と異なり時間経過

とともに自然退縮する(図1)。組織病理学的研究では、PPは前述したRNの組織所見を示している。ただしRNや真の増大と異なり、PPは臨床症状の増悪を伴わない場合もある。画像所見として、照射範囲内における白質の浮腫と、造影後のT1強調像で腫瘍の増大を疑う増強効果が生じる。現在、メチオニンをトレーサーとしたPETによる集積の低下が、真の腫瘍増大との鑑別に有用であるとの報告があるが、まだ確立された診断方法はない。PPは報告により発生頻度にばらつきがあったが、DNA修復酵素であるMGMT(O^6 -methylguanine-DNA methyltransferase)の発

表2 Late-delayed radiation reactionのパターン
(文献4より改変)

Late-delayed radiation reaction
限局性、びまん性の壊死
血管障害
微小血管症
放射線誘発性血管奇形
放射線誘発性動脈瘤
SMART症候群
石灰化
萎縮
Leukoencephalomyelopathy
誘発癌
脳表ヘモジデリン沈着症
内分泌障害
SAMRT stroke-like migraine attacks after radiation therapy

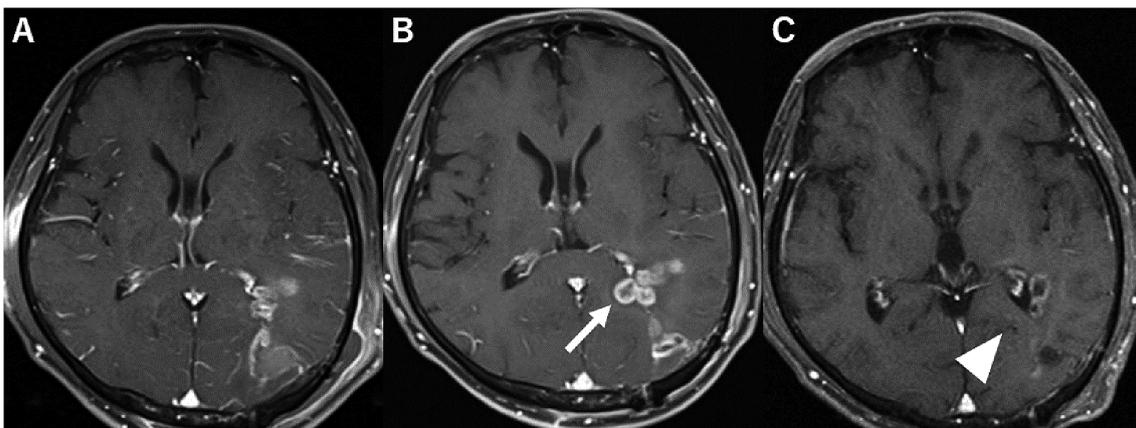


図1 Pseudoprogression

60歳代 男性 多型膠芽腫 MRI 脂肪抑制 T1強調像 (A化学放射線療法直後, B 1か月後, C 4か月後)
A: 左側脳室三角部から後頭葉にリング状増強効果を示す病変を認める。B: 1か月後、あらたなリング状増強効果を示す病変が出現し(矢印)、元の病変も増大している。C: 4か月後、増大していた病変は消失している(矢頭)。症状の増悪もみられず、Pseudoprogressionと判断された。

現認められない症例で頻度が高いことが報告され、また病変が自然退縮することから、現在では高悪性度の神経膠腫の予後を示唆する指標の一つと捉えられている。PPは、前述するように真の増大と区別することは困難である。これまで造影後の画像で治療効果判定を行ってきたMacdonald分類では対応ができなくなったことから、後述する“RANO (response assessment in neuro-oncology)”分類が用いられるようになった⁴⁾。

Ⅲ RANO criteria について

1990年に発表されたMacdonald分類では、治療後の腫瘍の増大の判断基準として、造影後のT1WIに基づく腫瘍サイズ計測を用いていた。このため、Macdonald分類に従うとPPは全て「増大」と判定され、また、(真の増大、あるいはPPに関わらず)増大病変の治療にステロイドやベバシズマブ(抗VEGF剤)を投与した後に見られる造影効果の減弱および縮小は、全て「縮小」と判定せざるを得ない。このため、2010年にRANO (Response Assessment in Neuro-Oncology)分類が提唱され⁴⁾、2017年には神経学的な基準としてNANO (Neurologic Assessment in Neuro-Oncology)分類が提唱された⁵⁾。

RANO分類のもっとも肝となるのは、PPに対する判断基準を示した点にある。すなわち、「初期の化学放射線治療終了後12週以内では、高線量領域(または80%等線量曲線)で治療された“範囲外”に新たな造影病変が出現した場合を真の増大とする(その他、手術により増悪が組織学的に証明された場合も増大としている)。さらに造影病変だけでなく、ベバシズマブ等による造影効果の減弱を配慮し、T2WI、FLAIRによる“非造影病変の増大”の有無について評価対象に含めていることも、注目すべき点である。特に、T2WIやFLAIRを用いて判定する場合は、普段から画像に慣れ親しんだ放射線診断医の評価が重要となる(表3)。

Ⅳ 再発の判定で気をつけるべきポイント

脳腫瘍の20%に達する星細胞系の神経膠腫では、明らかな腫瘍や造影される病変の周囲にびまん性に腫

表3 治療時期に応じた増大の判定(文献4より改変)

First Progression	Definition
Progressive disease <12週 化学放射線療法後	高線量領域または80%等線量線を超えた新たな増強病変 または、組織病理による確定がなされている
Progressive disease ≥12週 化学放射線療法後	1. ステロイド治療下における照射野外の増強病変 2. ≥25%の径の増大 3. 臨床的な増悪 4. 抗血管新生薬を投与している場合、非造影病変のT2/FLAIRでの増大

瘍細胞が浸潤していることから、術後の化学放射線療法が追加されるのが一般的である。低悪性度の腫瘍では、画像診断とその後の手術、初期化学放射線療法がなされた後に、数年～十数年という長い歳月に渡り再発や残存病変の悪性転化の有無について経過観察がなされる。5年以上の生存例の多くは半年～1年毎の経過観察がなされるが、長期経過例では病変の増大はゆっくりしているため、前回との画像比較では“変化がみられない”ことが多い。ところが、初回治療後の画像と比較すると、術部周囲のT2強調像での高信号領域が、萎縮せずに拡大していることがある(図2)。フィルムレス化が進んだ施設では、10年前の画像を呼び出すのに、過去の画像をその都度倉庫から引き出す必要はない。このため、過去画像を積極的に比較して、追加治療のタイミングを逸さないよう正確な画像所見を臨床医に伝えることも画像診断医の重要な役割である。

Ⅴ 最後 に

今回、治療後の変化について取り上げたが、今後みこまれる治療技術の革新や新薬による効果を正しく見極めるためにも、治療後の変化について知ることは重要である。

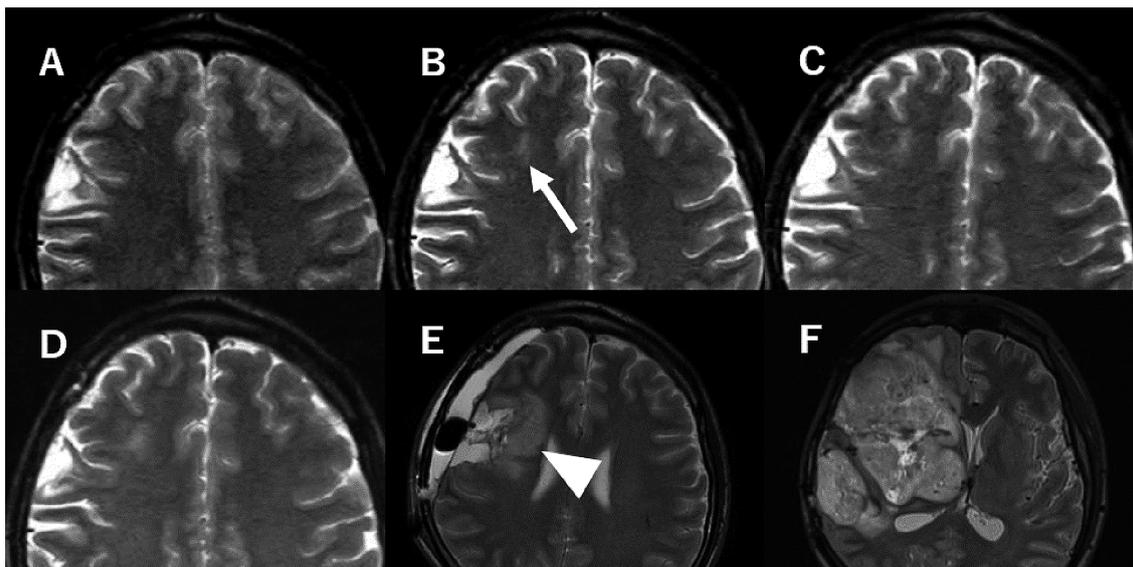


図2 悪性転化したびまん性星細胞腫の長期経過

10歳代 男性 びまん性星細胞腫 MRI T2強調画像 (A術後4年, B術後6年, C術後8年, D術後10年, E術後15年(再手術後), F術後16年)

術後6年の画像で, 右前頭葉白質にT2強調画像で淡い信号上昇を認める(矢印)。しかし, 半年毎の比較では指摘できず, 術後8年で指摘に至った。2年毎の経過でみると, B~Dにかけて徐々に異常信号が増大していることがわかるが, 半年~1年前の画像との比較では差を指摘するのは難しい。その後も病変は増大し続け, 術後15年で再度摘出が行われ, 悪性転化を認めた(矢頭)。

文 献

- 1) Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al: WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System (Revised 4th edition). IARC, Lyon 2016
- 2) Fink JI, Born D, Chamberlain MC: Radiation necrosis: relevance with respect to treatment of primary and secondary brain tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep* 12: 276-285, 2012
- 3) Ellis F: Dose, time and fractionation: a clinical hypothesis. *Clin Radiol* 20: 1-7, 1969
- 4) Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al: Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*. 28: 1963-1972, 2010
- 5) Nayak L, DeAngelis LM, Brandes AA, et al: The Neurologic Assessment in Neuro-Oncology (NANO) scale: a tool to assess neurologic function for integration into the Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria. *Neuro Oncol* 19: 625-635, 2017