

CASE REPORT

転移性脳腫瘍術後定位放射線治療後の再発との鑑別に苦慮した放射線脳壊死の1例

小林由佳¹・山根真由香¹・鈴木太郎¹・中村優美¹・
安田早耶香¹・穴吹和貴¹・大西広志¹・横山彰仁¹

A Case of Radiation-induced Brain Necrosis That Was Difficult to Distinguish from Brain Metastasis

Yuka Kobayashi¹; Mayuka Yamane¹; Taro Suzuki¹; Yumi Nakamura¹;
Sayaka Yasuda¹; Kazuki Anabuki¹; Hiroshi Ohnishi¹; Akihito Yokoyama¹

¹Department of Respiratory Medicine and Allergology, Kochi Medical School, Kochi University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Radiation-induced brain necrosis occurs with edema after radiotherapy. It is often difficult to distinguish from a brain tumor. **Case.** A 50-year-old man with advanced lung adenocarcinoma who had received stereotactic radiotherapy for brain metastasis presented with consciousness disturbance and worsening cerebral edema. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed an irregularly shaped mass beside the resection site and a large area of brain edema. Because the brain edema had spread to the irradiated area, it was difficult to distinguish between the brain metastasis and radiation-induced brain necrosis. Steroid therapy was started to treat the brain edema, and the cerebral edema decreased. No uptake of ¹¹C-methionine was seen in the mass on ¹¹C-methionine positron emission tomography (PET), so radiation-induced brain necrosis was diagnosed. **Conclusion.** When it is difficult to distinguish radiation-induced brain necrosis from brain tumors, we need to carefully conduct imaging examinations, such as brain MRI and ¹¹C-methionine PET.

(JLCC. 2023;63:965-970)

KEY WORDS — Lung adenocarcinoma, Brain metastasis, Radiation-induced brain necrosis, ¹¹C-methionine PET

Corresponding author: Mayuka Yamane.

Received March 9, 2023; accepted August 19, 2023.

要旨 — **背景.** 放射線脳壊死は脳腫瘍に対する放射線治療後に浮腫を伴い発症し、しばしば腫瘍増悪と鑑別が困難な場合がある。 **症例.** 50歳、男性。肺腺癌の脳転移に対して外科的切除後、定位放射線治療を施行してから13か月後に意識障害をきたした。頭部造影 magnetic resonance imaging (MRI) では摘出腔の内側に不整形腫瘍を認め、周囲の浮腫の著明な増悪を認めた。脳浮腫は12 Gy以上の放射線照射部位に一致していたが、脳転移の再発か放射線脳壊死か鑑別は困難であった。脳浮腫の

治療としてステロイド治療を施行し、意識障害は改善し脳浮腫も軽減した。¹¹C-methionine positron emission tomography で不整形腫瘍に集積を認めなかったため、放射線脳壊死と診断した。 **結論.** 放射線脳壊死と脳腫瘍再発の鑑別には頭部MRI、核医学検査の画像検査とともに注意深い経過観察が必要である。

索引用語 — 肺腺癌、脳転移、放射線脳壊死、¹¹C-methionine PET

¹高知大学医学部呼吸器・アレルギー内科。
論文責任者：山根真由香。

受付日：2023年3月9日、採択日：2023年8月19日。

はじめに

放射線脳壊死は、脳腫瘍に対する放射線治療から中央値で1~2年後に発症する。放射線治療後の約5~15%に発症し、危険因子として照射線量、照射体積、化学療法の併用が挙げられている。^{1,2} 定位放射線治療後が多く、組織学的には白質を中心とした壊死であり、内皮細胞のアポトーシス、血管透過性の亢進やグリオシスをきたす。³ 無症候性の場合は慎重な経過観察となり、症候性の場合は治療が必要となる。放射線照射後に腫瘍や脳浮腫の増悪を認めた場合、脳転移の再発と放射線脳壊死の鑑別にしばしば苦慮する。脳転移の再発であれば癌治療として放射線療法や化学療法が考慮されるが、放射線脳壊死であれば内科的治療で病状の改善を図ることができるため、これらの鑑別は重要である。今回、脳転移再発との鑑別に難渋した放射線脳壊死の症例を経験したため報告する。

症例

症例：50歳、男性。

主訴：意識障害。

既往歴：特記すべき事項はない。

家族歴：父が肺癌。

喫煙歴：20本/日×24年、44歳より禁煙。

現病歴：2020年11月下旬、頭痛の精査で撮影したcomputed tomography (CT)で右テント上脳腫瘍、右肺腫瘍、右副腎腫瘍を認め、開頭腫瘍摘出術を施行した。摘出した脳腫瘍の病理組織結果はTTF-1陽性の腺癌であったため、肺原発と考え肺腺癌(cT2aN0M1c, stage IVB)と診断した。転移性脳腫瘍が5.4cm大と大きかったため、脳腫瘍切除部位に定位放射線治療32Gy/4回を追加した。ドライバー遺伝子は認めず、カルボプラチン(AUC=6)+ペメトレキセド(500mg/m²)+ペムプロリズマブ(200mg)を開始した。右肺腫瘍と右副腎腫瘍は縮小傾向となった。4サイクル終了後、ペメトレキセドとペムプロリズマブによる薬剤性肺炎を認め、プレドニゾン35mgの経口投与を行い、肺炎は改善した。ステロイド投与終了後、右肺腫瘍と右副腎腫瘍は残存していたため、2021年9月中旬にペムプロリズマブによる維持療法を開始した。

同年12月中旬、立位で意識消失しているところを発見され、当院へ救急搬送された。頭部造影magnetic resonance imaging (MRI)では摘出腔周囲に広がる浮腫と内側に不整形腫瘍を認めた(Figure 1B)。脳波検査でてんかん型の異常波を認めたため、脳浮腫が悪化したことでてんかん、意識障害が起こったと判断した。フロセミドの経静脈投与で利尿を行い意識障害は改善した。てんかん

予防としてレベチラセタムを開始した。脳転移の再発と放射線脳壊死の可能性を考え、精査予定として退院した。2022年1月初旬に意識障害にて当科を受診した。頭部CTで脳浮腫の増大を認め、脳転移の再発を疑い精査加療目的で入院した。

入院時身体所見：身長176.1cm、体重63.4kg、BMI 20.4kg/m²。JCS 1、GCS E4V5M6。Performance Status 1。体温37.1℃。脈拍数72回/分。血圧112/76mmHg。呼吸回数16回/分。SpO₂ 98%(室内気)。胸部聴診では呼吸音は清で心雑音は聴取しない。四肢に運動障害や感覚障害を認めない。

入院時検査所見：血液検査では腫瘍マーカーのCYFRAが4.0ng/mlと1か月前より軽度上昇を認めた。

入院時画像所見：胸腹部CTでは縦隔右側の原発巣、右副腎腫瘍に変化はなかった。頭部単純CT(Figure 1D)では、脳転移摘出腔周囲の浮腫が増大し、左側へ正中偏位していた。頭部造影MRI(Figure 1E)では、摘出腔内側に辺縁優位に造影された不整形腫瘍があり、周囲に著明な浮腫を認めた。腫瘍は、T2強調画像で低信号、拡散強調画像で高信号、apparent diffusion coefficient(ADC)値は低値であった。

臨床経過：2021年12月の画像と比較すると不整形腫瘍は増大し、周囲の浮腫も増悪を認めた。腫瘍マーカーは初診時よりCYFRAのみ8.1ng/mlと上昇し、治療導入後は基準値内に低下していた。そのCYFRAが上昇していたことと、脳腫瘍が急激に増大していることから脳転移の再発を疑った。一方で、脳浮腫の領域は定位放射線治療で12Gy以上照射した部位と一致していたため放射線脳壊死を鑑別に挙げた(Figure 2)。脳浮腫の治療として濃グリセリンとベタメタゾンの経静脈投与を開始し、入院翌日には意識状態は改善した。入院7日目の頭部CTでは脳浮腫による正中偏位は改善し、ステロイドを内服へ変更した後も意識状態は悪化せず退院した。2022年2月上旬に撮影したamide protontransfer (APT)イメージングでは不整形腫瘍に集積を認めず、¹¹C-methionine positron emission tomography (PET)(Figure 3)でも腫瘍に集積を認めなかったため放射線脳壊死と診断した。以降、外来で放射線脳壊死としてステロイド治療を継続しているが、半年経過した時点で意識障害はなく、脳浮腫は軽減している。化学療法は休業しているが、CYFRAは低下し、原発巣の増悪も認めていない。

考察

本症例は脳転移の外科的切除後に定位放射線治療を行い、照射から約1年後に意識障害を発症し、頭部造影

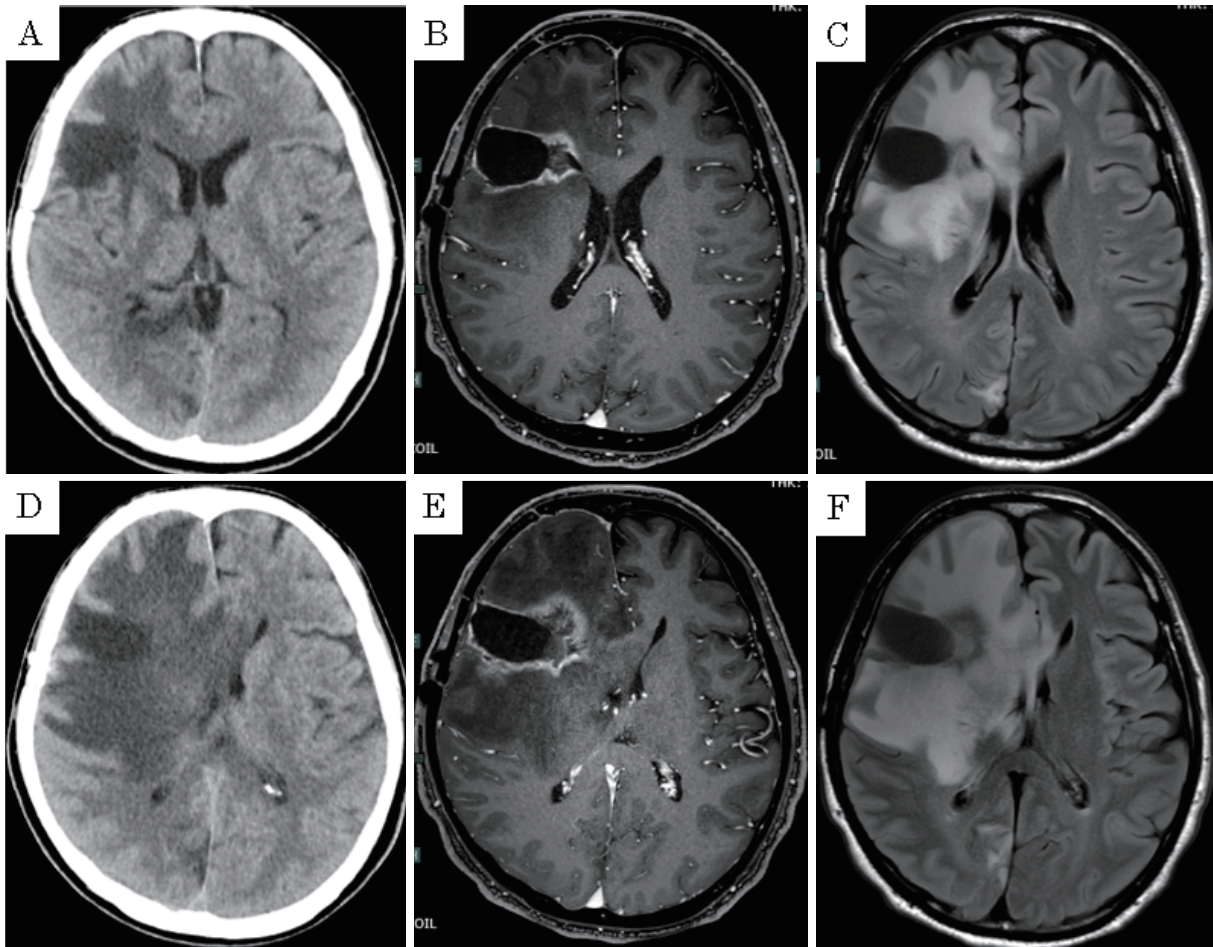


Figure 1. Radiological findings. (A, B, C) In the middle of December 2021. (D, E, F) In early January 2022. (A) Brain CT image shows the cerebral edema. (B) Contrast-enhanced brain MRI image shows the mass beside the resection area. (C) Brain MRI FLAIR image. (D) Brain CT image shows the cerebral edema worsen and midline shift. (E) Contrast-enhanced brain MRI image shows the larger mass beside the resection area. (F) Brain MRI FLAIR image.

MRIにて放射線照射領域に辺縁が造影された腫瘍と著明な浮腫を認めた。腫瘍マーカーの上昇と画像所見から脳転移の再発を疑ったが、同時に浮腫の領域が照射部位と一致していたため放射線脳壊死の可能性も考えられ、鑑別が困難であった。症候性放射線脳壊死診療ガイドラインにおいて、放射線脳壊死の診断アルゴリズムが提示されている (Figure 4)。¹ 放射線脳壊死では、造影MRIにおいて、ガドリニウム造影 T1 強調画像で造影される病変体積と T2 強調画像で低信号を呈する病変体積の一致性に乏しい。拡散強調画像において ADC 値は高値となり、MR spectroscopy では病変におけるコリン値の上昇はなく、perfusion MRI では局所脳血液量の低下を呈する。APT イメージングでは信号の亢進を認めず、これらの MRI 画像の組み合わせが有用とされている。¹¹C-methionine PET などの核医学検査も推奨されており、感度 80~100%、特異度 60~100% と報告されている。⁴

画像検査で診断が困難であれば、病変部の生検を行う。本症例では、ガドリニウム造影 T1 強調画像と T2 強調画像において病変部は一致しており、病変部の ADC 値は低値であった。MRI だけでは鑑別が困難であったが、後日撮影した ¹¹C-methionine PET で病変に集積の亢進がなかったため、放射線脳壊死と診断した。一方で ¹¹C-methionine PET は腫瘍の種類によっては偽陰性になり陰性的中率は 43% とされているため、陰性的場合は注意が必要である。⁵ 本症例は MRI の APT イメージングでも亢進を認めず、半年後も化学療法の追加なく脳病変の悪化は認めていないため、放射線脳壊死で矛盾しないと考えている。

放射線脳壊死の発症に最も影響する因子として照射線量と照射体積が挙げられ、線量、体積の増加に伴い放射線脳壊死の発生率は上昇する。照射前の頭部 MRI における腫瘍径が 1 cm 以上と大きいことや planning target

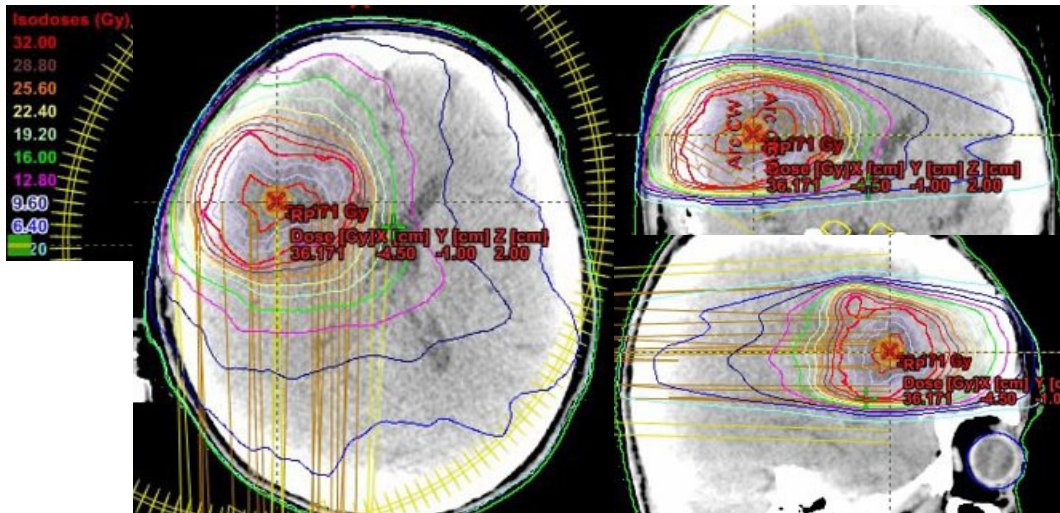


Figure 2. Dose distribution of stereotactic radiotherapy in early December 2020.

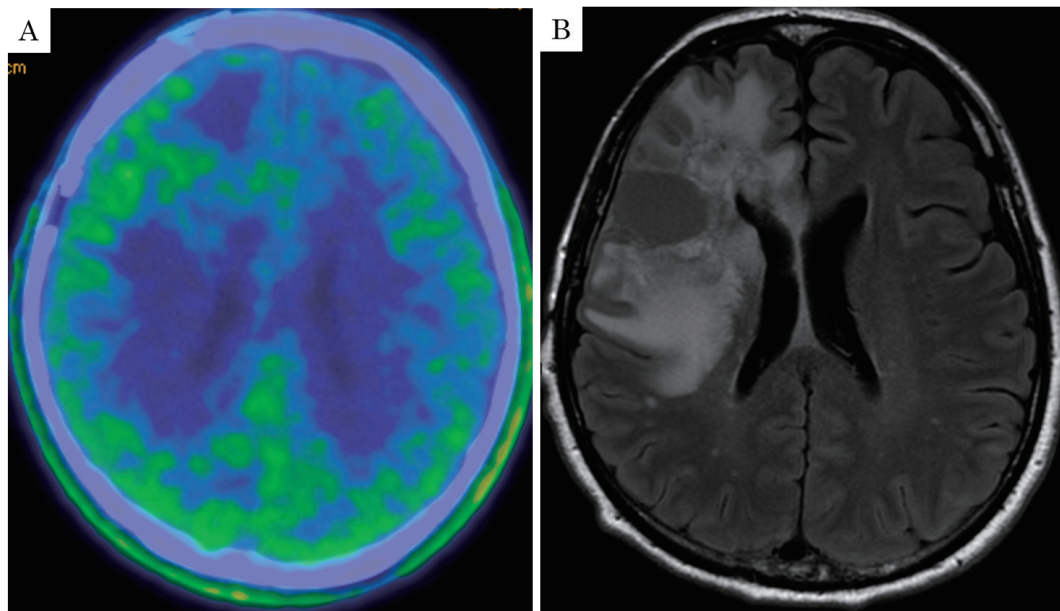


Figure 3. (A) ^{11}C -methionine PET shows no uptake in the mass. (B) Six months after starting steroid therapy, brain MRI shows improvement of the brain edema.

volume (PTV) が大きいことも脳壊死のリスク因子となる.^{6,7} 本症例では摘出前の腫瘍が頭部 MRI で 5.4 cm 大と大きく、腫瘍量が多かったため、照射線量を高く PTV マージンも 3 mm と大きく計画されていたことが脳壊死につながった可能性がある。局所制御の改善と脳壊死の発生予防の点からも PTV マージンを 1 mm 以下とすることが推奨されている。⁷ また、定位照射では処方線量以上の線量が照射される場合が多く、本症例でも後から治療計画と照らし合わせると、腫瘍摘出腔に最大線量 110% が照射されていた。最大線量 105% の部位がガドリ

ニウムで造影された脳壊死の部分と一致しており、このことから高線量照射が脳壊死発症に影響したと考える。また、一回照射より分割照射にすることで脳壊死のリスクは低下することが指摘されている。⁸ 一方で、化学療法の併用も危険因子として挙げられ、定位放射線照射前後に化学療法を実施した場合の脳壊死の発生率は、チロシンキナーゼ阻害薬、ペメトレキセドでそれぞれ 6 倍、2 倍に増加したと報告されている。^{9,10} 免疫チェックポイント阻害薬については悪性黒色腫に対するイビリムマブ療法では脳壊死の発生率が増加するが、ペムプロリズマ

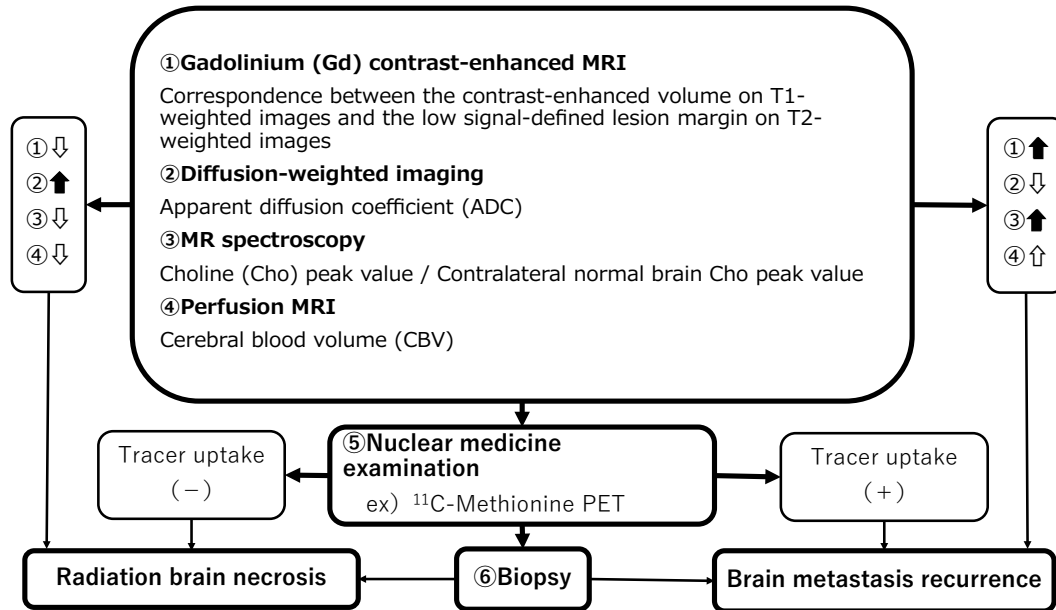


Figure 4. Diagnostic algorithm for brain metastases and radiation-induced brain necrosis.

ブの脳壊死への影響は少ないとされている.^{11,12} 病理組織や腫瘍のドライバー遺伝子によって放射線脳壊死の頻度が変わるため、個々の症例でリスクが変わってくると考える.¹³ 本症例でも 2021 年 6 月の頭部 MRI で摘出腔周囲に軽度の浮腫が出ており、化学療法が脳壊死の進行に影響した可能性はある。

放射線脳壊死の治療は、症候性であれば内科的治療としてステロイド投与が第 1 選択となる。内科的治療が無効な場合は外科的切除を考慮する。放射線脳壊死の発症機序として、放射線照射により過剰産生された vascular endothelial growth factor (VEGF) によって病的血管が新生され、血漿成分が漏出し浮腫ができるとされている。¹⁴ そのため、放射線脳壊死に対して抗 VEGF 抗体であるベバシズマブの使用で脳浮腫や症状の改善が報告されており、ステロイドが無効な場合に投与が推奨されている。¹⁵ 本症例はステロイドの投与で症状も改善し脳浮腫も軽減できており、ステロイドを漸減しているところである。

本症例では定位照射後、3 か月ごとに撮影した頭部 MRI で摘出腔周囲に軽度浮腫が出てきていたが、脳神経外科医とも協議し経過観察していた。2021 年 12 月の意識障害時の頭部造影 MRI で不整形腫瘤と周囲に浮腫病変を認めており、当時の意識障害もこの放射線脳壊死の初期症状であったと考える。この時点で ¹¹C-methionine PET などの精査を行い、早期にステロイド治療を検討することで症状の悪化を抑えられた可能性がある。

結 語

本症例では脳転移の再発と放射線脳壊死が考えられたが頭部造影 MRI では鑑別が困難で、APT イメージングや ¹¹C-methionine PET によって放射線脳壊死と診断できた。定位放射線治療には放射線脳壊死のリスクがあることを念頭に置き、適切に対応することが重要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 症候性放射線脳壊死診療ガイドライン作成委員会. 症候性放射線脳壊死診療ガイドライン. *Jpn J Neurosurg.* 2017;26:287-306.
2. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S20-S27.
3. Belka C, Budach W, Kortmann RD, Bamberg M. Radiation induced CNS toxicity—molecular and cellular mechanisms. *Br J Cancer.* 2001;85:1233-1239.
4. Devan SP, Jiang X, Kang H, Luo G, Xie J, Zu Z, et al. Towards differentiation of brain tumor from radiation necrosis using multi-parametric MRI: Preliminary results at 4.7 T using rodent models. *Magn Reson Imaging.* 2022; 94:144-150.
5. Braun V, Dempf S, Weller R, Reske SN, Schachenmayr W, Richter HP. Cranial neuronavigation with direct integration of ¹¹C methionine positron emission tomography (PET) data -- results of a pilot study in 32 surgical cases. *Acta Neurochir.* 2002;144:777-782.
6. Kohutek ZA, Yamada Y, Chan TA, Brennan CW, Tabar V, Gutin PH, et al. Long-term risk of radionecrosis and

- imaging changes after stereotactic radiosurgery for brain metastases. *J Neurooncol.* 2015;125:149-156.
7. Kirkpatrick JP, Wang Z, Sampson JH, McSherry F, Herndon JE 2nd, Allen KJ, et al. Defining the optimal planning target volume in image-guided stereotactic radiosurgery of brain metastases: results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91:100-108.
 8. Shuryak I, Carlson DJ, Brown JM, Brenner DJ. High-dose and fractionation effects in stereotactic radiation therapy: Analysis of tumor control data from 2965 patients. *Radiother Oncol.* 2015;115:327-334.
 9. Zhuang H, Tao L, Wang X, Shi S, Yuan Z, Wang E, et al. Tyrosine kinase inhibitor resistance increased the risk of cerebral radiation necrosis after stereotactic radiosurgery in brain metastases of non-small-cell lung cancer: a multi-institutional retrospective case-control study. *Front Oncol.* 2020;10:12.
 10. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Reitman ZJ, Mezocho GA, Lee EQ, et al. Impact of pemetrexed on intracranial disease control and radiation necrosis in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer receiving stereotactic radiation. *Radiother Oncol.* 2018;126:511-518.
 11. Martin AM, Cagney DN, Catalano PJ, Alexander BM, Redig AJ, Schoenfeld JD, et al. Immunotherapy and symptomatic radiation necrosis in patients with brain metastases treated with stereotactic radiation. *JAMA Oncol.* 2018;4:1123-1124.
 12. Goldberg SB, Gettinger SN, Mahajan A, Chiang AC, Herbst RS, Sznol M, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17:976-983.
 13. Miller JA, Bennett EE, Xiao R, Kotecha R, Chao ST, Vogelbaum MA, et al. Association between radiation necrosis and tumor biology after stereotactic radiosurgery for brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96:1060-1069.
 14. Nonoguchi N, Miyatake S, Fukumoto M, Furuse M, Hiramatsu R, Kawabata S, et al. The distribution of vascular endothelial growth factor-producing cells in clinical radiation necrosis of the brain: pathological consideration of their potential roles. *J Neurooncol.* 2011;105:423-431.
 15. Furuse M, Nonoguchi N, Kuroiwa T, Miyamoto S, Arakawa Y, Shinoda J, et al. A prospective multicentre single-arm clinical trial of bevacizumab for patients with surgically untreatable, symptomatic brain radiation necrosis. *Neurooncol Pract.* 2016;3:272-280.