



Title	原発性肺癌の間歇大量照射療法についての経験
Author(s)	菊地, 俊六郎; 戸部, 龍夫; 加藤, 敏郎
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1968, 28(5), p. 583-589
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16279
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

原発性肺癌の間歇大量照射療法についての経験

群馬大学医学部放射線医学教室（主任 戸部竜夫教授）
 菊地俊六郎 戸部 龍夫 加藤 敏郎

（昭和42年12月11日受付）

Intermittent Massive-Dose Irradiation in Lung Cancer Patients Preliminary Report

S. Kikuchi, T. Tobe and T. Kato

Department of Radiology, School of Medicine, Gunma University, Maebashi, Japan
 (Director: Prof. T. Tobe)

A small series of lung cancer patients were treated with a method of intermittent massive-dose radiotherapy. Utilizing the ^{60}Co gamma-ray beam, 4,000 to 14,500 R tumor dose was delivered to the primary lesion and to the hilar or mediastinal lymph nodes, at the rate of 300 to 1,000 R per day, 2 or 3 times a week, through 1 to 3 stationary portals.

Regression of tumors treated was as equal as in conventional method. Survival time from the first day of the irradiation was 11.0 ± 8.3 months in this series (10 cases) and 9.2 ± 6.0 months in conventional control series (31 cases).

Significant complications were noted in patients surviving more than one year, for instance fracture of ribs with massive pulmonary fibrosis in one patient living 38 months, and presumable radiation myelopathy in another patient dead 22 months after irradiation. Of 13 patients treated with this method, 4 patients developed subcutaneous fibrosis in the treated areas. The high incidence of complications in this series seems to have been due to excessive tumor dose, but further study with moderate dose level (6,000 R or more, for example) is necessary.

群馬大学放射線科において昭和34年4月から40年12月までに診療した原発性肺癌患者の追跡調査結果についてはすでに報告した¹⁾。これら症例中のあるものは、通常行なわれる単純分割照射に比して、1回線量を多く、間隔を長くした所謂間歇大量照射法によつて治療された。

悪性腫瘍の照射治療効果を左右する因子として、空間的線量分布の重要なことは論を俟たないが、一方、線量を時間的に如何に配分するかも亦、これに劣らぬ大きな問題である。後者にあつては、照射に対する腫瘍及び生体の反応が複雑に絡み合うので、物理学的な計測値のように明確な指標を求め難い。而して、実験腫瘍による in vitro 又は in vivo の知見がそのまま適用されるとは限

らず、臨床観察が必要となる。

肺癌は、当科における悪性腫瘍患者中、頻度において乳癌と共に1、2位を占める疾患であり、且、X線写真によりその治療経過を観察しうる点で好適の対象となる。

間歇大量照射法の目的

時間的線量分布の観点からすると、現在慣用の照射方法は単純分割照射法であることに異論はない。然し、本法の唱導者と見做される Coutard は粘膜や皮膚の反応及び腫瘍細胞の致死効果が照射線量に応じて波状消長を示すことから、間歇照射法の有用性を示唆している²⁾。その後も線量の分割については、多くの人が関心を示している。

例えば、Koller & Smithers³⁾は、細胞学的、

組織学的に経過を追うことにより、腫瘍を抑制するのに必要な最低線量を見出し得るといい、放射線抵抗性の大きい腫瘍の治療に際して、線量と間隔を漸増する間歇照射がすぐれていることを述べている。Sambrook¹⁴⁾ は皮膚癌、乳癌について、同一腫瘍を分画し、一部は 200R 宛連日、一部は 500R 宛 3日に1度、他は 1,000R 宛 1度というように分割の線量と間隔を変えて比較し、500R を3日に1度照射するのが最良であつたという。これらの根底をなす考えは、腫瘍組織の核分裂係数が照射後に波状消長を示すことから、2回目以後の照射を、放射線感受性の高い、核分裂の上昇期に合わせようということであり、Split-dose を唱える Scanlon⁵⁾ も同様である。

Puck & Marcus¹³⁾ が組織培養法により細胞の生残曲線を求める実験に成功して以来、新たな考えが導入された。即ち、Elkind & Sutton⁵⁾ が分割照射実験で指摘した sublethal damage の回復という現象である。

更に、³H-TDR などを用いて、正常細胞、腫瘍細胞の cell cycle の分析が進み、腫瘍組織の growth kinetics が解明され始めた結果、最大の致死効果は1回全量照射によつて得られるが、分割照射の場合は、1回線量を多くし、週1乃至2回に照射するのが有効であると主張されるようになった (Lajtha & Oliver¹⁰⁾; Oliver¹¹⁾)。このような照射法は anoxic な細胞集団が混在するとき特に有効であるとされている (Oliver-Lajtha)。

我々が試みた間歇大量照射法の理論的根拠は上述の如きことである。即ち、本照射法の狙いは以下の如く要約されよう。

1) 線量の分割に関する放射線生物学的知見の応用。分割照射の1回線量が多い程細胞致死効果は大きい。且、照射間隔が長くなることにより、正常組織障害の修復が十分となり therapeutic ratio の上昇を期待しうる。

2) 更に、例えば高圧酸素下治療の如き特殊な照射を採用するに際しては、間歇的照射を行なわざるを得ないであろう。

3) 日常臨床面の要請としては、一般状態不良

のため、或いは他の理由により、頻回に(毎日)照射することが不可能で、照射回数を減らすために間歇大量照射法が必要となることも稀でない。

而して、上述の細胞の生残率についての資料は、正常細胞や腫瘍について実験的に得られているもので、人間腫瘍の至適な分割照射法に関しては未だに結論が得られていない (Fowler⁹⁾) ので、臨床観察が望まれる。

照射対象

本照射法により治療された患者は、昭和38年12月から39年11月頃まで1年間の当科受診肺癌患者の大部分の11例、その後40年に入って更に2例を加えた計13例である。性別は男子12例、女子1例である。

これら症例は、全身状態、局所反応などに細心の注意を払い乍ら治療が加えられたのであるが、この期間の受診者の大半が、特別の撰択基準を設けず随時本法の対象となつた。臨床病期は、日本肺癌学会案によつて分類すると、I期5、II期4、III期1、IV期3であり、組織型別には、類表皮癌6、腺癌3、単純充実癌2、不明2である。

この中、照射単独の10例は、主病巣に対して本照射法が適用された。他の3例は、術前照射として主病巣に照射した1例、主病巣は単純分割照射により、縦隔のみを本照射法によつて照射した1例、及び術後照射として縦隔に照射した1例である。

照射方法

照射は東芝製 RIT-1型コバルト遠隔照射装置 (100Ci, FSD: 40又は30cm) によつて行なわれた。

(11例) 昭和40年の2例は島津製 RT-10,000型装置 (2,000Ci, FSD75cm) によつた。

照射方法及び線量は表に示す通りである。即ち、1門乃至3門の固定照射により、各門の空中線量 600又は 900R 宛 (一部 400, 500, 1,000, 1,200R という例あり) を2日又は3日に1度照射した。従つて、単純分割照射法による 200R 宛 1乃至3門で連日の照射と総線量、overall time においては同じであるが、1回毎の病巣線量が多く、且回数が少ない照射法ということになる。

照射単独例においては何れも病巣線量 4,000R 以上を照射しており、約半数において可成り大量の照射が 9,000~14,500R 行なわれた。

結 果

本照射法による治療結果の主なものは表に示した通りである。

1) 腫瘍に及ぼす一次効果

胸部X線像の変化から照射効果をまとめると次の如くなる。即ち、腫瘍陰影の著明な縮少（気管支鏡的に腫瘍の消失した1例を含む）をみたものは4例、同じく可成りの縮少をみたものは5例で、縮少傾向を示したもの及び不変各1例である。縦隔のみ本法によつて照射された2例は除外する。従つて大部分の症例において腫瘍の可成りの縮少を認めている。

計測可能な腫瘍型肺癌について、腫瘍体積を対数目盛で、縦軸に病巣線量を横軸にとつて、一種の腫瘍縮少曲線を描いて観察する。このような方法で比較すると、本照射法による場合単純分割照射法に比して腫瘍の縮少が特に速やかであるとは考えられず、両照射群間に大差はなかつた。

2) 生存月数

肺癌は他臓器癌に比して予後が不良であり、治療成績は、長期生存率によるよりは、延命の度即ち生存月数で表現されることが多い。本照射法例もこれにならつて、照射開始時を起点として昭和42年11月末現在の生存月数を示すと表の如くなる。

13例中、38月生存中の1例を除いて他はすべて死亡している。

すでに発表した当科における肺癌の治療成績は大体内外諸家のそれに略々一致するものであるが、その中には本照射法例も含まれる。そこで、41年12月末までの平均生存月数を、単純分割照射法と本照射法とを別個に計算すると次の如くなる。即ち、単純分割照射群（病巣線量 4,000R 以上の31例）では 9.2 ± 6.0 月、間歇大量照射群（照射単独10例）では 11.0 ± 8.3 月である。後者は3例のⅣ期例を含み、何れも早期に死亡している。Ⅳ期はすでに遠隔転移を有する群であり、照射によ

つて、無処置対照群に比して若干の延命は認められてはいるものの、所詮局所照射療法の将外にあるといえる。そこでⅣ期を除いたⅠ~Ⅲ期について比較すると、前者（27例）は 10.0 ± 5.9 月、後者（7例）は 14.2 ± 7.7 月となる。

間歇大量照射例の生存月数の方が長いように思われるが、例数が少なく推計学的には有意差はない。

3) 副作用

本照射法を試みるに当つて注目されたのは、副作用が高度のため所期の線量を投与し得ないのではないか、又予期しない副作用のために患者に著しい負担を与えはしないかという点であつた。従つて当初の症例にあつては、1回線量を 500R 程度から次第に増量し、この間全身状態、局所反応などに細心の注意を払つて治療したが、一般状態が強くおかされたり、宿醉症状が高度に出現したりすることはなかつた。

各症例の照射終了後の追跡が可成りの期間に達した現時点において、単純分割照射群と比較検討すると、次の2、3が副作用としてとりあげられる。

i) 隣接臓器に及ぼす影響

隣接臓器に何らかの障害を生じたと考えられたものは13例中5例であるが、中2例は照射との因果関係は明らかでなく、長期間生存した他の2例には障害の発生をみた。以下症例毎に略述する。

症例24 男子 48才：

本例は間歇大量照射の最初の例である。右S₆の主病変には、肺門部を含めて単純分割照射により54日間に 5,000R 照射したが、その後更に気管分岐部以上の縦隔に対して、500R宛3日に1度、計3回、1週後に 1,000R を1回、更に1週後に 1,200R を照射した。照射開始後80日、照射終了後5日目に手術を行なつたが、肺門部の線維化が強く試験開胸に終つた、これが間歇照射法に起因するものかどうかは明らかにしえない。

症例31 男子 66才：

術前照射として、肺門を含む前後2門から 500R宛同時に、2日に1度照射した。腫瘍線量 3,150

Intermittent Massive-Dose Irradiation

Patients No. Sex Age	Stage*	Hystologic type	Method of irradiation	Tumor dose (R)	
			Air dose × Portals(R) / Interval (days)	Single dose × No. of treatments	Total / Overall dose / time
28 M 61	II	Epidermoid ca.	600 × 2/3	500 × 8.5	4,250/28
29 M 59	IV	Undifferent ca.	600 × 1/3	270 × 16	4,320/47
30 M 66	I	Unknown	600 × 3/3	500 } × 10 700	6,620/43
33 M 67	I	Epidermoid ca.	600 × 2/3 900 × 1/3	505 × 10 250 × 6	6,550/56
35 M 66	IV	Epidermoid ca.	600 × 3/3	750 × 12	9,000/38
36 M 68	IV	Adenoca.	600 × 3/3	900 × 16	14,400/56
37 F 66	I	Adenoca.	600 × 3/3	805 × 12	9,660/40
38 M 74	III	Unknown	900 × 2/3	900 × 10	9,000/33
55 M 67	II	Epidermoid ca.	600 × 3/3	1,080 × 10	10,800/30
58 M 60	II	Epidermoid ca.	400 × 2/2	400 × 16	6,400/36
24 M 48	I	Adenoca.	500 ~ 1,000 } × 1/3 ~ 7 1,200	250 } × 7 600	2,600/30†
27 M 66	I	Undifferent. ca.	500 } × 1/3 ~ 7 900	250 } × 15 450	4,900/48†
31 M 66	I	Epidermoid ca.	500 × 2/2	350 × 9	3,150/18†

* According to the criteria of Japan Lung Cancer Society.

† See column of remarks in each case.

Rを18日間に照射し、腫瘍陰影の可成りの縮少を見た。照射後12日目に右肺切除術を受けたが、術後約1月で死亡した。死因は縫合不全とされており。本例も因果関係は定かでない。

症例33 男子 67才：

右肺門部腫瘍を縦隔を含めて同時に照射した。前後2門同時に600R宛、3日に1度、その後更に側方の1門から900R宛3日に1度合計6,540Rを56日間に照射した。照射終了後間もなく嚥下痛が現われ可成りの愁訴となつた。X線写真上腫瘍の増大はなく、気管支鏡的には腫瘍の消失を見ているので、照射による食道炎と考えられた例である。

症例37 女子 66才：

昭和38年1月、住民健診の際右下野の陰影を指摘されたが、結核菌陰性、愁訴もなく放置された。昭和38年10月脳軟化症により片麻痺となり、自宅で療養していたが、昭和39年5月某院に入院し、腫瘍陰影の増大を指摘されて当科に紹介された。

昭和39年9月～10月に3門の照射野同時に、600R宛3日に1度の照射により、病巣線量9,640Rを40日間に投与して腫瘍陰影の可成りの縮少を見たが、希望により照射終了と同時に退院した。その後の追跡調査に応じて、昭和42年9月再入院し、以下の経過を知りえた。

in Lung Cancer Patients

Results		Complications			Remarks
Tumor regression	Survival time (months)**	Neighbouring organ	Skin	Leucocytes	
Good	7	None	None	6,300→4,800	
Slight	2	None	None	7,000→5,000	
Fair	11	None	Severe † epidermitis	7,500→3,500	Dose at treatment field: 7,100 (710×10) R
Good	6	Dysphagia	None	7,300	
No change	3	None	None	7,200→3,500	
Fair	4	None	None	6,000→3,200	
Fair	38 (living with metastases)	Fracture of ribs with massive pulmon. fibrosis	Subcutaneous fibrosis†	5,800→4,500	Dose at treatment field; 8,400 (700×12.) R
Good	7	None	Severe† epidermitis	9,800→6,600	Dose at treatment field: 11,000 (1,100×10) R
Fair	19	None	None	9,700→5,000	
Good	22	Presumable† radiation myelopathy	Subcutaneous fibrosis†		Dose at spinal cord: 6,940 (435×16) R Dose at treatment field: 8,000 (500×16) R
—	7	Inoperable owing to hilar adhesion††	None	5,300→3,000	Preoperative irradiation of tumor with conventional method and mediastinum with this method
—	36 (after op.)	None	None	6,100→4,300	Postoperative irradiation to the mediastinum
Fair	2	Died of leakage of bronchial stump	None		Preoperative irradiation to the tumor and hilar region

** Survival calculated from the first day of irradiation.

†† Causal relation to this method of irradiation were indistinct.

前胸部及び背部の照射野は、湿性皮膚炎の治療を受けて後色素沈着、色素脱失、毛細管拡張を伴う定型的な皮膚萎縮を来し、皮下組織は板状に硬化している。昭和41年秋頃から右鎖骨上窩に硬い凸凹の腫瘤をふれ、次第に増大して拇指頭大に及んだ。昭和42年6月頃、右背部照射野の外側が急速に陥凹した。当時外傷を受けた事実はなく、無症状に経過していたという。

入院時の胸部X線写真では、右上野外側の胸廓が内方に陥凹し、骨折を認める。即ち、背部において、第2乃至第6肋骨が何れも正中線から7～8 cm離れた背部照射野の外縁に相当する部位で折れ、各骨の骨折線は頭尾方向に略々一線をなして配列している。第3乃至第6肋骨は、前述の骨折

部から約5 cm離れた側胸部で再度折れており、中間に位するこれら断片が内方に偏移している。右肺野は全体が均等無構造の陰影を呈し、原発巣の状態は不明である。気管は右方に屈曲し、右肺均等陰影の中に透見される。即ち、上、中野に高度の収縮機転が働いているが、中央陰影は殆んど正常位置に止まっており、且右胸腔穿刺により胸水を証明し得なかつたので、右肺には、広範な線維化と肋膜の肥厚癒着が起つたものと推定される。左全肺野には米粒大から拇指頭大に及ぶ斑状陰影の撒布があり、肺転移と考えられる。喀痰のBouin 固定による検査では定型的な腺癌像が得られた。

各肋骨の骨折線が背部及び側胸部において夫々

頭尾方向に略一直線上に配列し、これが皮膚変化の著明な照射野縁に一致して居り、該部には疼痛腫張腫瘍形成など転移を疑わせる所見はなく、X線像も腫瘍転移の特長を具えて居らず、約3月後も殆んど定常状態にある。これらを総括すると骨折は照射に関係しているものと思われる。即ち、radiation osteitis の状態にあつた肋骨に些細な外力が加わつて起つた骨折であろう。田ヶ谷¹⁶⁾は、乳癌術後照射後の骨変化を観察し、肺線維症による索引が肋骨骨折の一因たりうることを認めているが、本例における骨折及び胸壁の陥凹もこのような機転によるかも知れない。

本症例は、照射開始後38月の現在、転移巣を有し乍らも生存中の1例であり、生存の長きが故にかかる副作用を観察する結果となつたともいえよう。

症例58 男子 60才：

右肺門から上野にかけて腫瘍陰影を認めた。肺門及び上縦隔を含む前後2門で400R宛同時に、2日に1度照射し、病巣線量6,400Rで腫瘍の著明な縮少をみた。

照射開始後約14月の頃から患者は右腹部、右下肢の知覚鈍麻に気付いたが放置していた。1月後には右下肢の運動が不全となり、更に1月後、臍高以下の下半身の知覚麻痺、運動不全が進行して再入院した。脊柱を含む背部照射野には皮下組織の硬化がある。胸部、脊柱のX線所見には再発転移を疑わせるものはなく、諸検査結果及び経過から、放射線による脊髄損傷と考えられた1例であり、その後退院してから死亡した。脊髄の被曝は約6,950R (135R×16回)と推定された。

2) 皮膚変化

コバルトγ線単純分割照射による肺癌例において皮膚変化が問題となることはなかつた。本照射法例では、4例に疼痛のある湿性皮膚炎又は皮下組織の硬化を伴う皮膚萎縮を認めた。

即ち、前項で述べた症例37及び58は、最も長期間生存した2例であるが、何れも皮下組織の硬化を来している。他の2例即ち、症例30は照射終了後4月、症例38は同じく2月の最終の追跡時に、

夫々疼痛を伴う湿性皮膚炎の状態を呈していたが、その後数日で死亡している。死亡時の皮膚変化は明らかでない。

当時我々が使用したコバルト治療装置は線源が少なかつたため線源皮膚間距離を短かくせざるを得なかつた例が多く、これが皮膚線量を大きくする一因となつたことは事実であるが、何れにしても、本照射法による皮膚変化は高率であつた。

3) 白血球数の変動

本照射法の狙いの一つは、正常組織の障害が軽度で、或いはその回復が十分得られることによつて、therapeutic ratio の上昇が計られるかも知れないという点にある。特に白血球は、その cell cycle time から推して、連日照射よりは本法による方が障害の軽微なことが期待された。事実表に見るごとく殆んど例において、単純分割照射法におけるとは同程度の減少を示した。

考 案

我々が間歇大量照射法を試みたのは、慣用の分割照射の成績を向上せしめうるか否かについて手掛かりを得ようとしたためである。

本照射法の効果を見ると、一次反応としての腫瘍縮少、最終効果としての延命の度共に、単純分割照射に比べて有意の差はみられないようである。生存月数についてその差(I~III期例について、本照射法7例の生存月数 14.2 ± 7.7 に対して、単純分割照射群は 10.0 ± 5.9 月)を検討するには症例数を増す必要がある(約20例)。高尿酸素下治療の応用、その他の事情を考慮すると、本照射法が必要とされる場合のあることが予測される。

この際、副作用については特に留意が必要である。骨肉腫の手術前照射としての Francis⁷⁾ の報告や、手術不能乳癌に姑息的効果を狙つた Edelman⁴⁾ の報告は、本報告とは自から目的を異にする。然し、副作用について Edelman らは、病期の進展していない時期の症例は延命が長く、従つて重篤な副作用も多くなるとしているがこれは十分に首肯しうる。

本照射法を実施した当初、患者は600R宛3門又は900R宛2門という大量の照射に十分耐えう

ると判断されたが、その後可成の追跡期間を経た現在、長期生存例において副作用の発生をみた。一回線量として同程度の照射を行なつた Atkins¹⁾ や Botstein²⁾ などの報告に比して、我々の例には副作用が多いように思われる。これは専ら総線量が過大であつたことに帰するかも知れない。

肺癌については、病巣線量 6,000R を最低の線として目標とすべきであると考えられる。本照射法もこの線に沿つて再検討したい。

総 括

間歇大量照射法を試みた肺癌13例について検討した。一次効果、延命効果共に単純分割照射に比して有意差はなかつた。一方副作用の発現は高率であつた。これは、総線量が過大であつたことに主因があり、6,000R 或いはそれ以上を目標に、更に症例を加えることが必要と考えられる。

文 献

- 1) Atkins, H. L.: Am. J. Roentgenol., 91 (1964) 50—60.
- 2) Botstein, C.: Am. J. Roentgenol., 91 (1964) 46—49.

- 3) Coutard, H.: Proc. Inst. Med. Chicago, 10 (1935) 310—323.
- 4) Edelman, A.H. et al.: Am. J. Roentgenol., 93 (1965) 585—599.
- 5) Elkind, M.M. & Sutton, H.: Rad. Res., 13 (1960) 556—593.
- 6) Fowler, J.F.: Brit. J. Radiol., 38(1965) 365—368.
- 7) Francis, K.C. et al.: Am. J. Roentgenol., 72 (1954) 813—818.
- 8) 菊地俊六郎他：日医放線会誌（掲載子定）
- 9) Koller, P.C. & Smithers, D.W.: Brit. J. Radiol., 19 (1946) 89—100.
- 10) Lajtha, L.G., & Oliver, R.: Brit. J. Radiol., 85 (1962) 131—140.
- 11) Oliver, R. & Lajtha, L.G.: Brit. J. Radiol., 34 (1961) 659—666.
- 12) Oliver, R.: Brit. J. Radiol., 36 (1963) 178—182.
- 13) Puck, T.T. & Marcus, P.I.: J. Exp. Med., 103 (1956) 6—666.
- 14) Sambrook, D.K. et al.: Brit. J. Cancer, 4 (1950) 63—76.
- 15) Scanlon, P. W.: Am. J. Roentgenol., 81 (1959) 433—4553.
- 16) 田ヶ谷二三夫：日医放線会誌 27 (1967) 173—203.