OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	肺癌の放射線治療成績 長期生存に関与する治療側因子
Author(s)	小野, 公二; 笹井, 啓資; 筒井, 一成 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1988, 48(8), p. 988-994
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16326
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

日本医放会誌：48（8），988—994，1988（昭63）

肺癌の放射線治療成績

長期生存に関与する治療側因子

京都大学医学部放射線医学教室（主任：阿部光幸教授）
小野　公二　　笹井　啓資　　筒井　一成
高橋　正治　　阿部　光幸
京都大学結核胸部疾患研究所附属病院放射線部
灘　井　智代子　　浜　川　純　一

（昭和62年10月1日受付）
（昭和62年12月28日最終原稿受付）

Results of Radiotherapy for Lung Cancer

Therapeutic Factors Affecting Survival

Koji Ono*, Keisuke Sasai*, Kazushige Tsutsui*, Masaji Takahashi*,
Mitsuyuki Abe*, Chiyoko Nadai** and Junichi Hamakawa**
*Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto University
**Department of Radiology, Chest Disease Research Institute Hospital, Kyoto University

Research Code No. : 604

Key Words : Lung cancer, Dose fractionation, Radiation field

Three hundred fourty six patients with inoperable primary lung cancer were treated by definitive radiation doses, larger than 40 and 50 Gy for small and non-small cell lung cancer, respectively, in the period from April 1968 through March 1982.

Survival rates after treatments decreased according to the progression of clinical stages. Five year survival rates were 40%, 8%, 2% and 0% for stage I, II, III, IV diseases. No significant differences in survival rates were observed among patients with squamous cell carcinoma, large cell carcinoma and adenocarcinoma. Survival rate of small cell cancer patients was lower than those of others. In stage II non-small cell cancer patients, best survival rate was obtained by conventional fractionation radiotherapy with small daily doses (≦1.8 Gy).

On the other hand, in stage III disease, patients treated by uneven fractionation radiation showed best survival. In stage II non-small cell cancer, extended irradiation to the mediastimum did not yield a better result in survival compared with limited irradiation to the primary and hailar regions.

緒　言

肺癌は近年増加の一途にある[1]．一方，内視鏡診断，画像診断．喀痰細胞診の進歩と，これらを複合した診断の体系化は肺癌の早期診断を可能にし，早期肺癌においては手術療法による優れた治療成績が報告されている[2]．しかし，肺癌患者の大半をしめるのは進行肺癌であり，これらに対する治療では充分な成績があげられていない．特に，放射線治療の対象となっている肺癌は手術例に比してより一層進行した症例であったり，他に合併症を有していたり又高齢であるなど，治療に対する多くの制約因子をほとんどの例が持っているためその治療成績は悪い[3)~10)]．

我々は過去に肺癌の放射線治療成績の改善を目

指して，95%O_2と5%CO_2混合ガス吸入下照射[3]，不均等分割照射[3]，低酸素性細胞増感剤ミソニダゾール併用放射線照射[11)~13)]等，様々な試みをしてきたが充分な成績の改善には至らなかった．そこで今後の放射線治療法改善の一助とするため，治療成績の総括と共に線量分割形式，照射野設定の治療成績におよぼす影響について検討した．

対象と方法

病理組織型が判明し，1968年4月1日から1982年3月31日の間に，京都大学結核胸部疾患研究所附属病院放射線科において，主治療として原発病巣に根治線量の放射線を照射した症例を対象とし治療成績を総括した．従って腫瘍の部分切除を含む手術例は対象から除外した．根治線量は非小細胞癌では50Gy以上，小細胞癌で40Gy以上とした．これらの条件を満たす症例は346例であった．症例の病理組織型，病期，年齢，性の分布をTable 1に示す．なお病期分類はUICC・TNM分類(1978年）によった．放射線照射にはコバルト60治療装置が用いられ，ほぼ全例が前後対向2門照射により治療されている．

次に線量分割形式の治療成績におよぼす影響の検討では，放射線治療が局所療法であるのでその生存率に併用化学療法が影響する小細胞癌と局所療法の絶対的適応の範囲外と考えられるIV期症例を除き，更に分割形式による生存率への影響をより純粋に評価するため，混合ガス，ミソニダゾール，化学療法併用例を除外した188例を対象とした．緒言で述べた如く，様々な試みがなされた結果，週5回の均等分割照射(conventional fractionation radiotherapy）以外の方式で治療された例が98例，全体の52.1%を占めていた．その内訳は不均等分割照射(uneven fractionation radiotherapy)で治療されたものが71例，hypofractionation radiotherapyで治療されたものが27例で，後者は主にO_2とCO_2の混合ガス吸入下照射の対照群として試みられたものである．一方，conventional fractionation radiotherapy群は90例であった．conventional fractionation radiotherapy，uneven fractionation radiotherapyの2群間には病理組織型，臨床病期の分布に差はなかったがhypofractionation radiotherapy群は他の2群に比して扁平上皮癌とI，II期例の占める割合が高かった(Table 2)．

uneven fractionation radiotherapyは低酸素性細胞では放射線損傷からの回復が酸素化細胞のそれよりも小さい[14)15)]という，放射線生物学上の知見を理論的基礎として考案された．即ちlitt-brandとRevesz[15]の報告によれば，急性低酸素性細胞の放射線感受性は2.0Gy以下の低線量域では酸素化細胞と同等かそれよりも高く，かつその生存曲線はshoulderのない直線となり，放射線照射による損傷からの回復がない．一方酸素化細胞の生存曲線は低線量域にshoulderを有し高線量域では低酸素性細胞の生存曲線よりも急峻な直線となる．従って，低線量域では放射線の損傷からよく回復するが，高線量域での生存率は低酸素

Table 1　Distribution of patients according to histopathology, stage, sex and age.

Histopathology	Stage				Sex		Age mean±SD
	I	II	III	IV	M	F	
Squamous cell ca.	7	60	97	42	182	24	64.5±8.6
Adenocarcinoma	0	13	13	18	31	13	59.3±11.5
Large cell ca.	1	5	10	5	15	6	60.6±10.0
Small cell ca.	2	13	41	19	61	14	62.9±9.8
Total	10	91	161	84	289	57	63.2±9.3

Table 2　Distribution of patients according to fractionation schemes, histopathology and stage.

Fractionation Regimen	Histopathology			Stage			Total
	Sq. C.	Large	Adeno	I	II	III	
Uneven Fractionation[1)]	51	6	14	3	25	43	71
Hypofractionation[2)]	25	1	1	3	12	12	27
Conventional Fract.[3)]	69	12	9	2	30	58	90

[1)](6.0Gy+1.2Gyx4)/w　[2)]5.0Gyx2/w　[3)]1.5-2.0Gyx5/w

性細胞のそれより著しく低い．そこで週の最初に6Gyの比較的大線量の照射を行い，効果的に酸素化細胞を破壊する．残った低酸素性細胞は分割照射での回復が少なく小線量の分割照射でも放射線損傷が蓄積し，殺細胞効果が期待できるので，1.2 Gyを4回照射する．この小線量照射は放射線損傷からの回復能の大きい正常酸素圧の正常組織や血管に対しては殺細胞効果をあまり生じないので，reoxygenationが効果的に起こり，次週の初めにはかつての低酸素性細胞の一部は酸素化細胞となることが期待できる．そこでreoxygenationを受けた酸素化細胞を効果的に破壊することをねらって再び6Gyの照射を行う．uneven fractionation radiotherapyはこのscheduleを総線量60 Gyまで続けるのを標準治療とした．

hypofractionation radiotherapyは5Gy/frで週2回の照射を，conventional fractionation radiotherapyは1.5～2.0Gy/frで週5回の照射を行った．

次に照射野設定の，治療成績におよぼす影響の検討では非小細胞癌II期（$T_2N_1M_0$）を対象にした．原発巣と肺門に照射野を限定したものが16例，原発巣，肺門に加えて気管分岐部リンパ節の高さから大動脈弓の高さまでの縦隔リンパ節を含めて照射したものが51例である（Table 3）．両群の病理組織型の分布に偏りはなかったが，肺門リンパ節陽性例の占める割合は，原発巣と肺門に照射した群で5例（31%），縦隔を含む照射群で37例（73%）と後者ではるかに高かった（Table 3）．

肺癌は遠隔転移の多い癌であるのに対して放射線治療は局所療法であり，照射による局所効果が生存率に反映しにくい面があるので，生存率と合わせて局所の効果も評価すべきであるが，pneumonitisやfibrosisのため，最新の画像診断を駆使しても腫瘍の状態を的確に把握することが困難なことが多い．従って本研究では放射線治療効果を治療後の生存率で評価した．全症例が治療開始後5年以上経過しているので生存率は粗生存率にて表示し，生存率曲線全体の有意差検定にはgeneralized wilcoxon testを用いた．

Table 3 Distribution of patients according to irradiated regions and histopathology.

Radiation Area.	Histopathology			No. of patients with hilar involvement
	Sq. c.	Large	Adeno.	
P+H	3	11	2	5(31%)
P+H+M	9	37	5	37(73%)

P：primary lesion H：hilar region
M：Mediastinum

結　果

346例の病期別生存率の推移を見ると，その5年生存率は明瞭な病期依存性があり，I期40%，II期8%，III期2%，IV期0%であった（Fig. 1）．病理組織型別にみると1年生存率では扁平上皮癌が最も良好であったが3年，5年生存率では扁平上皮癌，大細胞癌，腺癌に有意な差はなかった．小細胞癌の生存率は他の病理組織型のそれと比べると全期間を通じて最低であった（Fig. 2）．

線量分割形式別に生存率の推移を見るとcon-

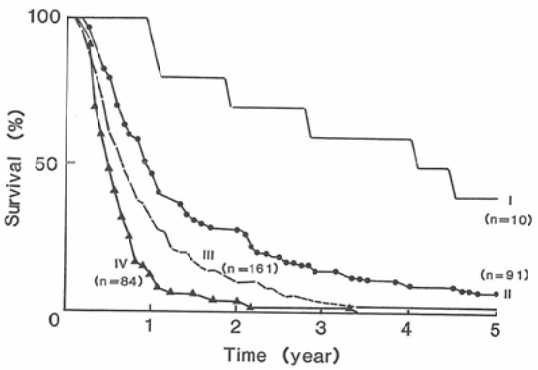

Fig. 1 Survival related to clinical Stages.

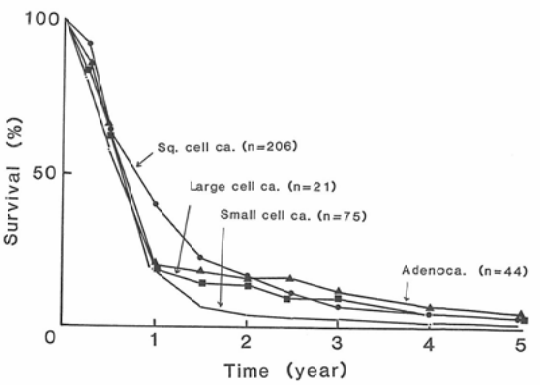

Fig. 2 Survival related to histopathlolgy.

ventional fractionation, hypofractionation, uneven fractionation の3群に差は見いだし得なかった（Fig. 3）.

次に症例の少ないI期とhypofractionation radiotherapy の症例を除いて，II，III期症例各々について，conventional fractionation radiotherapy と uneven fractionation radiotherapy の成績を比較検討した．更に conventional fractionation radiotheapy は一回線量2.0Gy の群と1.8Gy以下の群に分けて検討した．

II期症例における5年生存率は conventional fractionation（≦1.8Gy/fr），uneven fractionation，conventional fractionation（2.0Gy/fr）の順に高く，各々22%，8%，4%，であった．≦1.8 Gy/fr の群と2.0Gy/fr の群の生存率曲線全体の差を検討すると P=0.08となり≦1.8Gy/fr の群で治療成績のよい傾向がみられた（Fig. 4）．なお3群間に照射野設定上の差はない．

III期例ではuneven fractionation，conventional fr（2.0Gy/fr），conventional fr（≦1.8Gy/fr）の順で治療成績が良好で，≦1.8Gy/fr の群では2年生存例が2.0G%/fr の群では3年3カ月以上の生存例がなかった（Fig. 5）．しかし統計学的には，3群に差を証明し得なかった．

次に，照射野設定，特に縦隔照射の適否が問題となる N_1症例について，原発巣と肺門を照射した群と，更に縦隔を大動脈弓の高さまで含めて照射した群の2群の生存率を比較したが，両群に差を認めなかった（Fig. 6）．

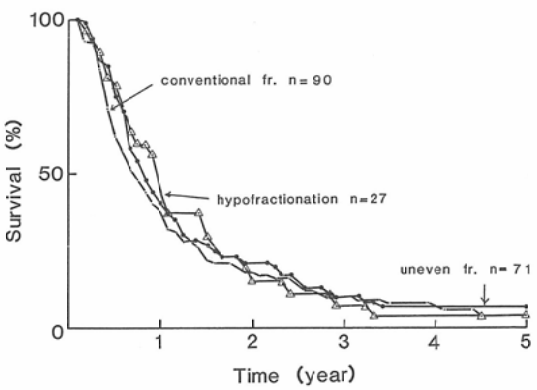

Fig. 3 Survival related to fractionation schemes in Stage I-III non-small cell cancers.

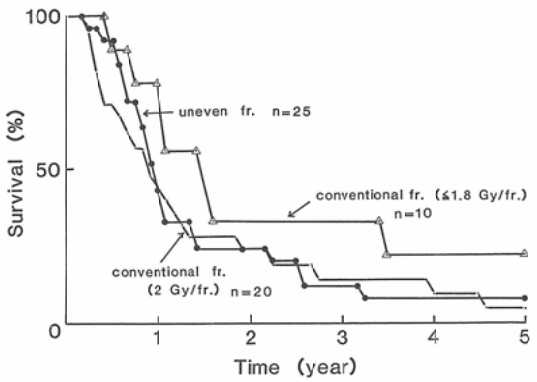

Fig. 4 Survival related to the fractionation schemes in Stage II non-small cell cancer.

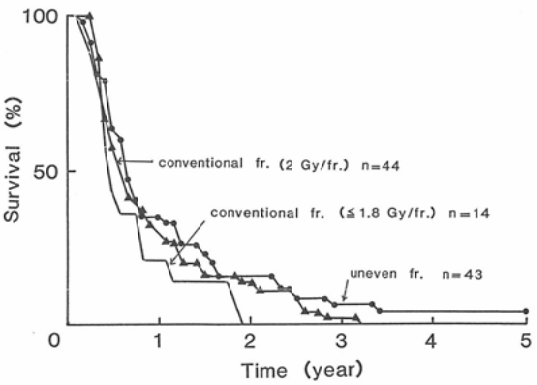

Fig. 5 Survival related to the fractionation schemes in Stage III non-small cell cancer.

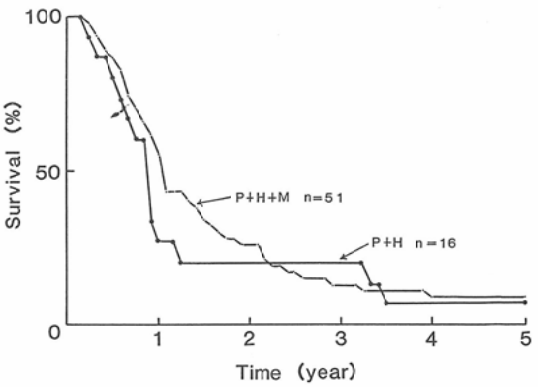

Fig. 6 Survival related to the irradiated regions in Stage II non-small cell cancer. P, H and M represent primary site, hilar region and mediastinum respectively.

考　察

肺癌の放射線治療成績は全体に大変悪く，根治線量照射例の5生存率が10%を越える報告はわずかである[16)~18)]．治療成績の良悪は主にその施設で放射線治療の対象とされた患者の状態に依存しているように思える．積極的に手術を採用している施設では放射線単独治療の対象となる例には必然的にIII，IV期例が多く含まれることになる．諸家の報告に見られるIII，IV期例の割合は56～82%，ほとんどが70～80%である[19)]．今回の我々の分析の対象では71%がIII，IV期症例であった．病期別の5年生存率をみると症例は少ないが我々のI期40%は梅垣[9)]の35%，木村等[18)]の33%に匹敵する成績で，比較的早期症例では放射線治療により充分5年生存が得られることを示すものである．II期8%は木村の最近のシリーズ[18)]の28%を除けば諸家の報告と同等である．III，IV期の成績は他施設の成績同様不良であった．病理組織型別の予後は扁平上皮癌が腺癌よりもよいとする報告が一般的だが，逆に腺癌がよいとする報告もある．我々の成績では腺癌，扁平上皮癌各々の5年生存率は4.5%と2.8%で差はなかった．報告間の相違は症例の病期構成等の相違によるものと考えられる．

放射線治療では手術療法に比して同じ病期であっても治療に対する多くの危険因子を持った例，Psの低い例が多く含まれているので症例に応じた適切な治療方法の選択が重要で，患者側因子を考慮した治療の個別化によって治療成績の改善に成功したという報告もある．しかし患者側因子というのは治療を開始するにあたってもはや変更の余地のないものである．従って真の意味での治療成績の向上には様々な治療側因子が治療成績にどう影響したかを分析することが重要である．特に放射線治療では総線量，線量分割，総治療期間，照射野が最も重要な因子となる．非小細胞癌を対象とした今回の我々の分析によると，II期では総線量60Gyでの治療期間が6週を越える≦1.8Gy/frのconventional fractionationで治療した群の成績が最も良く，逆にIII期では60Gyを約5週間で照射し得るuneven fractionationで治療した群の生存率が最も高く，治療期間が遷延する一回1.8Gy以下の分割照射では2年生存例すら得ることができなかった(Fig. 4, 5)．ところで分割照射による治療では治療期間中の腫瘍細胞の増殖の多寡が腫瘍の反応に影響する因子の一つと考えられている[20)21)]．従って，我々の結果は，II期症例と，III期症例では，発見時期の単なる相違に加えて腫瘍の増殖の速度が少し異なっている．即ちIII期症例には腫瘍増殖のより早い例が混じっている可能性を示唆している．

uneven fractionation radiotherapyは照射期間の短縮による照射効果の向上を目指したものではなく，低酸素性腫瘍細胞を効果的に破壊することを目的に考案したものであった．しかるに今日では2.0Gy以下の低線量域における詳細な放射線感受性の検討により，酸素化細胞の方が低酸素性細胞より感受性が高く，生存曲線のshoulderも小さいことが認められ[22)]，uneven fractionation radiotherapy考案の理論的基礎の一部が失われている．更には世界的規模で行われた低酸素性細胞増感剤ミソニダゾールの肺癌における臨床試験でその効果を証明し得なかったこと[23)]，腫瘍内の低酸素性細胞に結合する^{3}H標識ミソニダゾールで求めた低酸素性細胞の割合は人癌では著しく低いこと[24)]などから，分割照射治療での腫瘍の放射線抵抗性に占める低酸素性細胞の意義を疑問とする考えがある．一方前述の如く治療期間中の腫瘍細胞の増殖の多寡が照射効果に大きく影響することは実験腫瘍で証明されており，III期症例における我々の分析では治療期間の短縮に応じて治療成績は改善した．従って非小細胞癌III期でuneven fractionation radiotherapyの治療成績が最も良好であった理由は照射期間が短縮され，しかもその期間内に充分な線量を照射したことによるものと推定される．

次に線量分割形式と病期別の治療成績に関する分析からより効果的な線量分割について考察する．非小細胞癌II期では≦1.8Gy/frのconventional fractionation radiotherapyの成績が最も優れており，一回線量の低減やそれによる治療期間の遷延は照射効果に全く影響しなかった．ところで肺癌の局所制御率は総線量に明らかに依存

し，かつ生存率は局所制御率に依存するとするPerez等[25]の報告があるので，治療成績向上のためにはより多くの線量を照射することが望まれるが，radiation pneumonitisやfibrosisの頻度の上昇が危具される．放射線の生物効果の線量効果関係をLinear Quadratic modelで解析すると，正常肺組織のα/β値は小さく[26]，一回小線量による多分割照射では放射線損傷から効果的に回復するので，より多くの総線量を照射できる．一方人肺癌細胞の生存曲線のα/β値は大きく[27]，一回小線量による多分割照射でも放射線損傷が蓄積し，分割回数を増やしたことによる殺細胞効果の減少はわずかである．こうしたLinear Quadratic modelに基く考えと，我々の非小細胞癌II期の分析結果を合わせるとII期症例に対してはmultiple fractions/dayのhyperfractionation radiotherapyが効果的と考えられる．又III期症例では治療期間の短縮が生存率の向上に有効に働く可能性があるので，例えばfield within a field法により一回線量を上昇させ治療期間を短縮させる方法や1.5 Gy×2 fractions/dayのようなaccelerated hyperfractionation radiotherapyがよいのではないかと考えられる．

肺癌ではリンパ節転移の頻度が高いので領域リンパ節全てを含む広範な照射野で治療するのが一般的である[28][29]．しかし放射線治療の対象となる症例のほとんどが手術適応のない進行例であり広範囲の照射には耐えられないことが多いため可及的に小照射野で照射しようという考えかたもある．特に，N1症例においては縦隔リンパ節領域の照射の適否が問題になる．我々の分析ではT2N1M0例で原発巣と肺門部に照射野を限定した症例と更に縦隔まで照射した症例の生存率に有意な差は確認し得なかった(Fig. 6)．ところがN1症例に占める肺門リンパ節陽性例の割合は原発巣と肺門照射群で31%，縦隔照射群で73%と両群で異なり，縦隔照射群ではるかに高かった（Table 3)．従って縦隔照射群の予後は原発巣と肺門に照射野を限定した群よりも本来不良のはずである．しかるに両群の生存に差がなかったのは縦隔に対する照射効果のためと考えられるのでN1例のうち肺門リンパ節転移陽性と判断される例では気管分岐部リンパ節の高さから大動脈弓の高さまでの縦隔リンパ節領域を含む照射野で，肺門リンパ節陰性と判断される例では原発巣と肺門領域に照射野を限定してよいと考える．

まとめ

原発巣に根治線量の照射を受けた原発性肺癌症例346例を検索し，以下の結果を得た．

1．病期別の5年生存率はI期40%，II期8%，III期2%，IV期0%，全体で4%であった．

2．病理組織別にみると小細胞癌の成績が最も悪く，扁平上皮癌，腺癌，大細胞癌の3群の治療成績には差はなかった．

さらに非小細胞癌について線量分割形式，照射野の生存率におよぼす影響について検討し次の結論を得た．

1) I-III期全体ではuneven fractionation, conventional fractionation, hypofractionation radiotherapyの3群に治療成績の差はなかった．

2) しかしII期例では一回線量（一日線量）1.8 Gy以下のconventional fractionation radiotherapyによる治療群の成績が最も良かった．

3) III期例ではuneven fractionation radiotherapyの成績が最も良く，治療期間の遷延する一回1.8Gy以下のconventional fractionation radiotherapyでは2年生存例が得られなかった．

4) II期例の，縦隔リンパ節照射群と非照射群では生存率に差が認められなかったが，照射群では肺門リンパ節陽性例の比率が遙かに高かったことを考慮すると，特に肺門リンパ節陽性例では縦隔への照射は必要と考えられる．

文　献

1) 厚生の指標，国民衛生の動向，33：53—56, 1986
2) 沢村献児，井内敬二，長岡　豊，他：早期肺癌56例の分析，日気食会放，33：430—435, 1982
3) Abe M, Yabumoto E, Nishidai Y, et al: Trials of new forms of radiotherapy for locally advanced bronchogenic carcinoma. Strahlentherapie 153：149—158, 1977
4) Guttman RT: Results of radiation therapy in patients with inoperable carcinoma of the lung whose status was established at exploratory thoracotomy. Am J Roentgenol 93：99—103,

1965
5) Holsti LR, Mattoon K: A randomized study of split course radiotherapy of lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 6: 977—981, 1980
6) 中川英二：肺癌の放射線治療に関する臨床的研究，日本医放会誌，35: 119—141, 1975
7) Perez CA, Stanley K, Rubin P, et al: Patterns of tumor recurrence after definitive irradiation for inoperable non-oat cell carcinoma of the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys 6: 987—994, 1980
8) Sause WT, Sweeney RA, Plenk HP, et al: Radiotherapy of bronchogenic carcinoma. Radiology 104: 209—212, 1981
9) 梅垣洋一郎，砂倉端良：肺癌の放射線療法，癌の臨床，21: 1229—1237, 1975
10) 山下久雄，長瀬徹也，田中幸房，他：肺癌の放射線治療成績，肺癌，10: 247, 1970
11) Abe M: Clinical evaluation of misonidazole in lung cancer—Randomized double-blind trial in Japan. Radiosensitization News Letter 2: 1—2, 1983
12) Ono K, Abe M: Clinical results of misonidazole in combination with radiation. In: Modification of radiosensitivity in cancer treatment. Sugahara T, (ed), Academic Press Inc, 1984, p177—194
13) 小野公二，高橋正治，百々義廣，他：ミソニダゾール併用による放射線治療の臨床的研究，日癌治，18: 1189—1199, 1983
14) Hall EJ: The effect of hypoxia on the repair of sublethal radiation damage in cultured mammalian cells. Rad Res 49: 405—415, 1972
15) Littbrand B, Revesz L: The effect of oxygen on cellular survival and recovery after radiation. Br J Radiol 42: 914—924, 1969
16) Cox JD, Komaki R, Eierst DR: Irradiation for inoperable carcinoma of the lung and high performance status. JAMA 244: 1931—1933, 1980
17) 金田　弘，林繁次郎，浦野宗保：肺癌の原発部位はその予後を左右する，日本医事新報，2470: 29—31, 1971 (S. 46)
18) 木村　誠，中島信明，早川和重，他：原発性肺癌の放射線治療成績向上に関する検討，日癌治，18: 1821—1830, 1983
19) 網野三郎，阿部公彦，川名弘二：肺・縦隔腫瘍，臨床放射線医学全書14/A，金原出版，1986, p261—310
20) Trott KR: Proliferation kinetics of tumor cells during treatment as a basis for radiation resistance, ICR'85 Plenary Session Proceedings, 1985, p201—206
21) Withers HR, Peters L: Basic Principles of Radiotherapy. In: Textbook of Radiotherapy, Lea & Febiger, 1980, p103—228
22) Skarsgard LD, Harrison I, Durand RE, et al: Radiosensitization of hypoxic cells at low doses. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12: 1075—1078, 1986
23) Dische S: Role of hypoxic cells and local failures of irradiation, Plenary Session Proceedings, XVI ICR, 1985, p165—170
24) Urtasun RC, Chapman JD, Raleigh JA, et al: Binding of ^{3}H-Misonidazole to solid human tumors as a measure of tumor hypoxia. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12: 1263—1267, 1986
25) Perez CA, Stanley K, Rubin P, et al: A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in thetreatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. Cancer 45: 2744, 1980
26) Fowler JF: The significance of proliferation rate in normal tissue and tumors. ICR '85 Plenary Session Proceedings, 1985, p201—206
27) Duchesne GM, Peacock JH, Steel GG: The acute in vitro and in vivo radiosensitivity of human lung tumour lines. Rad Oncol 7: 353—361, 1986
28) Emami B, Perez CA: Carcinoma of the lung. In: Principles and practice of radiation oncology, Perez CA, Brady LW (eds), Lippincott, 1987, p650—683
29) 砂倉端良：肺癌の放射線治療．癌・放射線療法(癌の臨床別冊)，篠原出版，1987, p351—380