



Title	新鮮IV期肺癌の治療成績-至適な胸部照射法の検討-
Author(s)	河野, 康一; 村上, 昌雄; 黒田, 康正 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1999, 59(12), p. 689-697
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16360
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

新鮮IV期肺癌の治療成績

—至適な胸部照射法の検討—

河野 康一* 村上 昌雄 黒田 康正 岡本 欣晃 溝脇 尚志
余田 栄作 佐々木良平 赤坂 好宣 中島 俊文

天理よろづ相談所病院放射線科

*現 兵庫県立西宮病院放射線科

Optimal Thoracic Irradiation for Stage IV Lung Cancer

Koichi Kono,* Masao Murakami,
Yasumasa Kuroda, Yoshiaki Okamoto,
Hisashi Mizowaki, Eisaku Yoden, Ryohei Sasaki,
Yoshinobu Akasaka, and Toshifumi Nakajima

To investigate optimal thoracic irradiation (TI) for stage IV lung cancer, we retrospectively reviewed 150 patients. In all, 101 patients underwent radiotherapy for the primary lesion, and 130 had radiotherapy for metastasized sites. TI fields were basically divided into two groups; whole thoracic lesion irradiation (WTLI) and partial thoracic lesion irradiation (PTLI). Overall survival rates at 6 months, 1 year and 2 years were 58%, 27% and 11%, respectively, and MST was 7.1 months. There was no difference in survival according to histological type. On univariate analysis, the factors of good prognosis included good PS, free of bone metastasis, metastasis limited to a single organ, TI, chemotherapy, age (less than or equal to 75 years), and TN factors (T0-2 and N0-1). Multivariate analysis showed PS was the predominant factor. Among the patients treated with TI, survival rates of patients with PS 0-1 were superior to those of patients with PS 2-4. Radiation pneumonitis was more frequent in WTLI than in PTLI. The rates of thoracic failure death were 31.7% in patients treated with TI and 63.3% without TI. However, the size of the thoracic radiation field did not affect the rates of thoracic failure death. We concluded that TI for stage IV patients could reduce thoracic symptoms and increase the survival rate in the subgroup with good PS. Furthermore, we considered PTLI was worth while in the subgroup with poor PS.

Research Code No.: 604

Key words: Lung cancer, Stage IV, Palliation, Thoracic irradiation

Received Feb. 10, 1999; revision accepted June 18, 1999

Department of Radiology, Tenri Hospital

*Present address: Department of Radiology, Nishinomiya Hospital

はじめに

肺癌による本邦の死亡者数は年間約4万6千人に達し、癌死亡者数の第2位を占めている¹⁾。初診時既に根治不能な遠隔転移を有する症例が約40% (小細胞癌: 52.8%, 扁平上皮癌: 25.2%, 腺癌: 35.9%, 大細胞癌: 40.3%) と多くを占める事実からみても²⁾、肺癌は進行速度の速い癌種であると特徴づけられる。すなわち、他のIV期悪性腫瘍と比較してもIV期肺癌の予後は特に不良で³⁾、1年、5年生存率、median survival time (MST) はそれぞれ小細胞癌 (SCLC): 25~30%, 1~2%, 約8カ月、非小細胞癌 (NSCLC): 15~20%, 1~5%, 約8カ月とされる²⁾。したがって、IV期肺癌に対する治療の到達目標は、延命と同時に症状の緩和を得ることと考えられる⁴⁾。

IV期肺癌を治療法からみると、SCLC, NSCLCを問わず、従来化学療法が主体とされてきた^{4), 5)}。固形癌に対する最近の化学療法の進歩は目を見張るものがあるとはいえるものの⁶⁾⁻¹⁴⁾、有効薬剤の総投与量を増やしたdose intensity chemotherapyは化学療法死や消化器症状などの副作用も多く^{6)-8), 15), 16)}、quality of life (QOL) が優先されるべき本症の治療にあたり、はたして化学療法単独治療が標準治療となるべきか否かの統一した見解は導き出されていないのが現状である。

一方、IV期肺癌に対する放射線治療の位置づけも確立されているとはいえない。放射線治療は骨転移や気道狭窄等の有症状患者に対する症状緩和を目指したsupportive careの1つとして位置づけられてはいるが¹⁷⁾⁻²¹⁾、本症に対する胸部照射の有用性、すなわち、予後の延長や症状の緩和に放射線治療が寄与し得るか否かについての検討は十分に行われているとはいえない^{6)-11), 22)}。

今回われわれは、前半では遠隔転移巣への照射を含めた新鮮IV期肺癌全体(150例)の治療成績を通覧した。また後半では胸部照射を行った101例を対象を絞って、放射線治療の意義を検討した。

対象および方法

1989年4月から1995年12月までに当院で初回治療時放射

Table 1 Patient characteristics

	Thoracic irradiation group	Non-thoracic irradiation group	p-value	Total
No. of cases	101	49		150
Age (mean±SD)	63.4±10.8	61.6±10.3	0.34	62.8±10.6
Sex M:F	81:20	33:16	0.084	114:36
PS 0	15	5	0.0010	20
1	36	7		43
2	17	9		26
3	25	12		37
4	8	16		24
Symptoms from respiratory disease (+): (-)	42:59	0:49	<0.0001	42:108
Histology				
SCLC	28	7	0.15	35
NSCLC	67	37		104
Adeno	38	27		65
Sq	20	5		25
La	4	4		8
Unclassified	5	1		6
Unkown	6	5		11
T factor TX	2	0	0.66	2
T1	9	5		14
T2	30	17		47
T3	17	5		22
T4	43	22		65
N factor N0	9	5	0.85	14
N1	4	2		6
N2	37	21		58
N3	51	21		72
No. of metastatic organs Single: Multiple	64:37	22:27	0.032	86:64
Metastatic organ (+): (-)				
Bone	49:52	36:13	0.0038	85:65
Brain	41:60	28:21	0.057	69:81
Lung	19:82	8:41	0.71	27:123
Liver	12:89	5:44	>0.99	17:133
Cervical LN	12:89	5:44	>0.99	17:133
Adrenal gland	6:95	6:43	0.18	12:138
Soft tissue	5:96	3:46	0.72	8:142
Kidney	3:98	2:47	0.66	5:145
Intra-abdominal LN	3:98	2:47	0.66	5:145
Others*	6:95	5:44	0.34	11:139

PS: performance status, SCLC: small cell lung cancer, NSCLC: non-small cell lung cancer, Adeno: adenocarcinoma, Sq: squamous cell carcinoma, La: large cell carcinoma, LN: lymph node, SD: standard deviation.

Others*: meninx in 3, pancreas, axillary LN, inguinal LN in 2, gallbladder, spleen, duodenum, colon and bone marrow in 1.

線療法を行った新鮮IV期肺癌150例(胸部照射施行101例, 非施行49例)を対象とした(Table 1). 臨床病期は気管支鏡, 胸部CT, 頭部CTまたはMRI, 腹部超音波, 骨シンチグラムを用い判定し, 適宜消化管造影または内視鏡, 頸部超音波, 脊髄MRI, 骨髄生検を併用し, UICCのTNM分類(4th edition)に基づいて決定した.

IV期肺癌に対する放射線治療の治療方針, 適応については院内で毎週行われる呼吸器内科-放射線科カンファレンスで決定された. 胸部症状(+)症例や, 胸部症状(-)でも転移巣が比較的制御できている(または, できると思われる)症例は積極的に胸部照射を行うことを基本方針とし, PS (performance status)や年齢, 患者の希望も考慮して総合的に判断した. 胸部照射例は, ①PS²³不良(多くは2-4)や高齢者(多くは76歳以上), 原発巣が大きすぎて全てを照射野に含めると照射の完遂が難しいと思われる等の理由から, 胸部症状の改善のみをめざした【対症的治療群】と, ②PS良好

で高齢でもなく原発巣をすべて照射野に含めても完遂可能と思われるため, 胸部症状はないが胸郭内病変の腫瘍制御を目標とした【姑息的治療群】に分けられた. 対症的治療群(42例)の内訳は, 気道狭窄34, 疼痛3, 上大静脈症候群3, 食道狭窄, 血痰各2例(一部重複)であり, 姑息的治療群(59例)は転移巣が比較的良好に制御できている症例で, いずれも胸部照射を継続できる全身状態を有することを前提条件とした. したがって, 胸部照射例と胸部非照射例の背景因子を検討すると, 年齢, 性別, 組織型, T因子, N因子に偏りはなかったが, 胸部照射例にはPS良好例や, 転移が一臓器のみ(特に骨転移のみ)の症例が有意に多かった(Table 1).

胸部照射の照射方法は10MV X線を用い前後対向2門照射で2~3Gy/日(2Gy/日:92, 3Gy/日:9例), 週5日の通常分割照射とし, 総線量10~71Gy, 平均55Gyで, 原則として45~50Gy以上照射する場合は脊髄をはずすよう, 照射野を縮小または斜入対向2門照射に変更した. 対症的治療群は

Table 2 Characteristics of patients treated with thoracic irradiation

	WTLI	PTLI	p-value	Total
No. of cases	56	45		101
Age (mean±SD)	63.7±10.6	63.0±11.0	0.74	63.4±10.8
Sex M : F	47 : 9	34 : 11	0.29	81 : 20
PS 0-1 : 2-4	34 : 22	17 : 28	0.022	51 : 50
Histology				
SCLC	18	10	0.54	28
NSCLC	35	32		67
Adeno	16	22		38
Sq	10	10		20
La	4	0		4
Unclassified	5	0		5
Unknown	3	3		6
T factor TX	0	2	0.20	2
T1	5	4		9
T2	20	10		30
T3	8	9		17
T4	23	20		43
N factor N0	9	0	0.0035	9
N1	4	0		4
N2	21	16		37
N3	22	29		51
No. of metastatic organs Single : Multiple	41 : 15	23 : 22	0.022	64 : 37
Metastatic organ (+) : (-)				
Bone	26 : 30	23 : 22	0.64	49 : 52
Brain	22 : 34	19 : 26	0.77	41 : 60
Lung	8 : 48	11 : 34	0.19	19 : 82
Liver	5 : 51	7 : 38	0.31	12 : 89
Cervical LN	8 : 48	4 : 41	0.40	12 : 89
Adrenal gland	3 : 53	3 : 42	0.78	6 : 95
Soft tissue	3 : 53	2 : 43	0.83	5 : 96
Kidney	0 : 56	3 : 42	0.050	3 : 98
Intra-abdominal LN	1 : 55	2 : 43	0.43	3 : 98
Others*	1 : 55	5 : 40	0.049	6 : 98

PS: performance status, SCLC: small cell lung cancer, NSCLC: non-small cell lung cancer, Adeno: adenocarcinoma, Sq: squamous cell carcinoma, La: large cell carcinoma, LN: lymph node, SD: standard deviation.
Others*: axillary LN, inguinal LN in 2, pancreas, spleen in 1.

胸郭内病変のすべてを必ずしも照射野に含めない部分胸郭病変照射 (partial thoracic lesion irradiation: PTLI) を主として採用し (30/42例, 71%), 総線量50Gy以上を目標とした。また姑息的治療群は、肺転移を除く胸郭内病変のすべてを含むように設定した全胸郭病変照射 (whole thoracic lesion irradiation: WTLI) で総線量60Gyを目標とした。今回検討対象となった対症的治療群 (42例) の照射線量 (平均±標準偏差) は 53.8 ± 12.5 Gy で、姑息的治療群 (59例) の 57.8 ± 7.4 Gy より有意に少なかった ($p = 0.048$)。照射野の大きさと背景因子の関連性を比較した (Table 2)。WTLI : 56例, PTLI : 45例で、年齢、性別、組織型、T因子に偏りはなかったが、PTLI例にはPS不良例やN因子進行例、多臓器転移例が有意に多かった。それぞれの照射線量はWTLI : 56.6 ± 8.5 Gy, PTLI : 55.5 ± 11.6 Gy で差はなかった。

全身化学療法は可能な症例に行う方針であった。化学療法拒否や全身状態不良のため50例は実施できず、100例に投与された。化学療法と胸部照射の併用は88例 (化学療法先行37, 同時併用51) で行われた。SCLCではCDDP 80mg/m², Etoposide 100mg/m² × 3を、NSCLCではCDDP 80mg/m², Mitomycin 8mg/m², Vindesine 3mg/m² × 2を基本とし、腎機能不良例ではCDDPをCarboplatinに変更した。また、肺門

型の腫瘍の場合、治療早期の症状改善、腫瘍縮小効果を期待して、CDDP 50mgの気管支動脈内注入療法 (BAI) を28例に併用した²⁴⁾。BAIの多く (26/28例) は胸部照射と同時併用で行われた (Table 3)。

観察期間中に転移巣への照射は130例 181部位 (脳 85, 骨 73, 頸部リンパ節 7, 髄膜, 軟部組織各 4, 副腎 3, 腹部リンパ節 2, 肝, 腎, 腋窩リンパ節各 1例) に行われた。転移部位に応じX線 (10MV X, 3MV X) または電子線を選択し、転移部位にかかわらず2~3Gy/日、総線量30~50Gyの照射を行った。1例では多発骨転移に対して半身照射を行った。その他の転移巣に対する治療法として、動注を7例 (肝 5, 肝+副腎 1, 骨 1) に、脳転移摘出術を6例に行った。転移巣に対する治療は個々の症例に応じて適宜行われたが、胸部照射例と胸部非照射例とで治療内容に偏りはみられなかった。WTLI例とPTLI例の比較では、全身化学療法、動注、脳転移摘出術については偏りはなかったが、転移巣への照射はPTLI例の方がより高頻度に行われた (Table 3)。

治療効果と副作用の判定はWHO criteria²⁵⁾ に準じた。生存率解析の起点は治療開始日とし、最終経過観察日は1996年9月30日とした。経過観察期間は5日から4年6カ月、平均9.5カ月、中央値7カ月であった。生存曲線の作成は

Table 3 Therapeutic methods for patients with stage IV lung cancer

	Thoracic irradiation group	Non-thoracic irradiation group	p-value	WTLI	PTLI	p-value	Total
No. of cases	101	49		56	45		150
Primary lesion							
Radiation therapy	83	0	< 0.0001	56	27	< 0.0001	83
BAI	26	2	0.0013	15	11	0.79	28
None	15	47	0.0001	0	15	< 0.0001	62
Metastatic lesion							
Systemic chemotherapy	65	35	0.39	38	27	0.41	100
Radiation therapy ^{*1}	85	45	0.31	43	42	0.029	130
TAI ^{*2}	5	2	> 0.99	4	1	0.38	7
Operation for brain metastases	5	1	0.66	3	2	> 0.99	6
None	6	1	0.43	6	0	0.032	7

BAI: bronchial artery infusion, TAI: transcatheter artery infusion, WTLI: whole thoracic lesion irradiation, PTLI: partial thoracic lesion irradiation.

^{*1}: brain metastases in 66, bone metastases in 64, neck lymph node metastases in 8, soft tissue metastases in 4, adrenal gland metastases in 3, meninx, intra-adrenal lymph node metastases in 2, liver, axillary lymph node in 1, half body irradiation for multiple metastases in 1.

^{*2}: liver metastases in 5, liver and adrenal gland metastases in 1, bone metastases in 1

Kaplan-Meier法で行い、差の検定はt検定または χ^2 検定で、予後因子の解析は単変量解析はlogrank-analysisで、多変量解析はCox-regression analysisで行い、 $p < 0.05$ の場合を有意、 $p < 0.1$ の場合を傾向ありとした。

結 果

1. 新鮮IV期肺癌全150例の検討

(1) 生存率

Fig. 1に全例および組織型別(SCLC, NSCLC)にみた生存曲線を示す。全例の6カ月、1年、2年生存率およびMSTはそれぞれ58%, 27%, 11%, 7.1カ月で、約9割の症例が治療開始後2年以内に死亡していた。組織型による生存率の差はみられなかった。最長生存は56歳女性の脳にのみ多発転移(6個)を認めた腺癌症例(T2N2M1)で、治療開始時のPS 0であり、原発巣と転移リンパ節に61.5Gyの照射を3回のBAI(CDDP 50mg)と同時併用で行い、同時に全脳照射50Gyを行った。一次効果は胸部病変PR、脳転移CRで、以

後再発を認めなかったが、3年8カ月後に白質脳症で死亡した。

各因子ごとのMSTおよび単変量解析の結果をTable 4に示す。PS《0-1》、骨転移《なし》、転移臓器数《1個》、胸部照射《あり》、年齢《75歳以下》、化学療法(BAIを含む)《あり》は有意に予後良好であり、胸郭内病変の進行度(T0-2 and N0-1)に予後良好な傾向がみられた。組織(SCLC, NSCLC)や性別による生存率の差はみられなかった。

(2) 宿主側の予後因子の検討

多変量解析で宿主側の因子であるPS、年齢、性別、組織型、胸郭内病変の進行(TN因子)、転移臓器数、骨転移の有無、副腎転移の有無、脳転移の有無、肝転移の有無の互いの影響の補正を行った結果をTable 5に示す。最も重要な予後因子はPSで($p < 0.0001$)、PS《0-1》のPS《2-4》に対するハザード比は0.31であった。また、年齢《 ≤ 75 》は有意($p = 0.014$)に予後良好で、骨転移《-》には予後良好な傾向($p = 0.050$)がみられた。

そこでPS良好例(0-1)と不良例(2-4)に分けて化学療法(BAIを含む)、胸部放射線療法と予後の関係を検討した。

Table 6に治療法ごとの生存率、MSTを示す。PS良好例では化学療法により有意($p = 0.015$)に予後が延長し、また胸部照射により予後が延長する傾向がみられた($p = 0.080$)。しかし、PS不良例では化学療法や胸部照射を行っても予後の延長はみられなかった。

(3) 入院期間および在宅期間

治療後退院可能であった症例は110例(73%)で、40例は死亡退院となった。全例の入院期間は 155 ± 86 日であり、退院できた110例の在宅期間は 186 ± 203 日であった。胸部照射例、胸部非照射例、化学療法施行例、化学療法非施行例の入院期間はそれぞれ 173 ± 87 , 117 ± 69 , 166 ± 87 , 96 ± 49 日で、胸部照射例は胸部非照射例より($p = 0.0001$)、化学療法施行例は化学療法非施行例より($p = 0.0002$)有意に長期の入院を要した。一方、胸部照射例、胸部非照射例、化学療法施行例、化学療法非施行例の在宅期間はそれぞれ

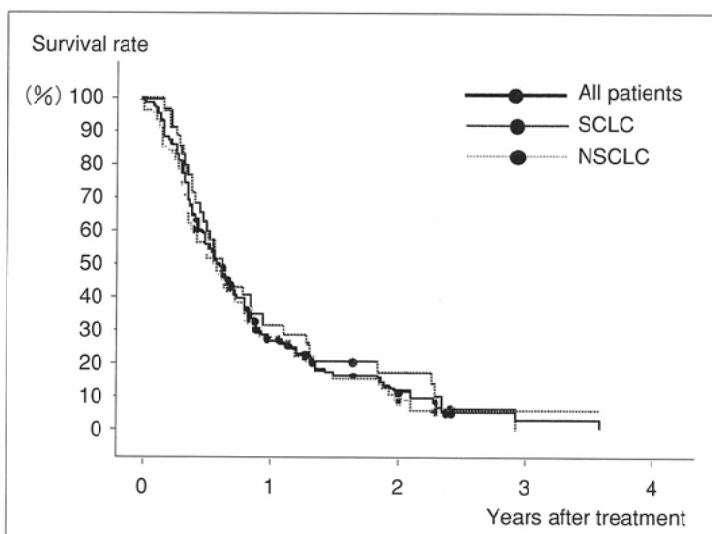


Fig. 1 Overall survival of patients with stage IV lung cancer.

Table 4 Mean survival time and prognostic variables - Univariate analyses

Variable	No. of patients	MST (range 25-75%) (months)	p-value
Performance status			
0-1	63	10.9 (7.1 -25.7)	< 0.0001
2-4	87	5.0 (3.5 - 9.7)	
Bone metastases			
(+)	85	5.4 (3.8 - 9.7)	0.0001
(-)	65	10.2 (5.3 -23.3)	
Metastatic organ			
Single organ	86	8.0 (4.4 -22.7)	0.0009
Multiple organs	64	6.0 (3.9 -10.5)	
Thoracic irradiation			
(+)	101	8.9 (4.4 -16.0)	0.0023
(-)	49	5.2 (3.6 - 9.2)	
Age			
≤ 75	133	7.9 (4.3 -14.7)	0.032
76 ≤	17	4.2 (3.3 - 5.4)	
Chemotherapy (including BAI)			
(+)	125	7.7 (4.2 -14.7)	0.038
(-)	25	6.1 (3.5 - 9.2)	
TN factors			
T0-2 and N0-1	11	22.8 (6.9 -25.7)	0.098
T3-4 or N2-3	139	7.0 (4.0 -11.6)	
Adrenal gland metastases			
(+)	12	7.1 (4.5 -10.0)	0.13
(-)	138	7.1 (4.1 -14.7)	
Brain metastases			
(+)	69	8.4 (4.5 -16.1)	0.21
(-)	81	6.6 (3.8 -11.1)	
Histology			
Small cell carcinoma	35	7.8 (4.9 -16.0)	0.44
Non-small cell carcinoma	104	7.0 (3.9 -14.2)	
Liver metastases			
(+)	17	6.2 (4.0 -13.8)	0.59
(-)	133	7.5 (4.2 -14.7)	
Sex			
Male	114	7.1 (4.2 -14.2)	0.99
Female	36	8.0 (3.9 -11.5)	

Table 5 Prognostic variables for survival - Multivariate analysis

Variable	Exp (B* ¹)	RR (95% CI) * ²	p-value
Performance status (0 - 1)	0.313	0.198 - 0.494	< 0.0001
Age (≤ 75)	0.467	0.255 - 0.856	0.014
Bone metastases (-)	0.639	0.999 - 2.450	0.050
Adrenal gland metastases (-)	0.634	0.761 - 3.273	0.22
TN factors (T0 - 2 and N0 - 1)	0.635	0.287 - 1.406	0.26
Histology (Small cell carcinoma)	0.777	0.486 - 1.242	0.29
Brain metastases (+)	0.883	0.596 - 1.309	0.54
Sex (Female)	0.888	0.528 - 1.495	0.66
Liver metastases (-)	0.910	0.587 - 2.057	0.77
Metastatic organ (Multiple organ)	0.989	0.605 - 1.689	0.97

*¹: beta coefficient, *²: relative risk (95% confidence interval)

れ198 ± 211, 160 ± 185, 189 ± 212, 169 ± 147日で、胸部照射例と胸部非照射例(p = 0.37)および化学療法施行例と化学療法非施行例(p = 0.71)に統計上の差はみられなかった。

2. 胸部照射施行101例の検討

(1) 胸部放射線療法の一次効果

WTLIを行った56例のうち画像上一次効果の判定の可能であった51例でみると、CR/PR/NC/PDはそれぞれ2/32/12/5例で奏効率66.7%であった。組織型別ではNSCLC: 0/17/10/3例、奏効率56.7%, SCLC: 1/14/1/1, 奏効率88%であり、

化学療法併用の有無別では併用例: 2/31/9/4, 奏効率71.7%, 非併用例: 0/1/2/1, 奏効率25%で、SCLCおよび化学療法併用例の一次効果は良好であった。なおBAI施行例、非施行例の一次効果、奏効率はそれぞれ0/8/3/2, 61.5%および2/24/8/3, 70.3%で、BAIの有効性は見出せなかった。

(2) 胸部照射の対症療法としての効果

胸部照射開始時に胸部症状のみられた42例(44症状)について症状改善の割合をみると、気道狭窄の解除29/34(85%), 疼痛コントロール3/3(100%), 上大静脈症候群の解除2/3(67%), 食道狭窄の解除2/2(100%), 血痰のコントロール1/2例(50%)で、全体の症状改善率は37/44例(84%)であった。Table 7に照射野(WTLI, PTLI)ごとの症状改善率を示す。WTLI, PTLIのいずれの照射野でも症状改善に差はなかった。またFig. 2には組織型別の総線量と症状改善の関係を示す。SCLC例では39~60Gy(中央値50Gy)が照射されており、全例に症状の改善がみられた。一方、NSCLCでは23/30例(77%)に症状の改善がみられた。これら症状改善例は全例が45Gy以上(45~71Gy, 中央値60Gy)を照射されていたが、必ずしも大線量照射が症状改善につながったわけではなく、45Gy以上照射した36例中3例(8.3%)では改善が得られなかった。

(3) 胸部照射例の生存率

対照的治療群と姑息的治療群の6カ月, 1年, 2年生存率, MSTはそれぞれ47.6%, 5.8%, 0%, 6.0カ月および74.4%, 45.3%, 18.9%, 11.5カ月で、姑息的治療群の方が有意(p < 0.001)に良好であった。また照射野の大きさからみたWTLI, PTLIの6カ

月, 1年, 2年生存率, MSTはそれぞれ67.7%, 42.6%, 16.9%, 10.2カ月および57.8%, 15.2%, 5.1%, 7.9カ月で、WTLIの方が有意(p = 0.048)に良好であった。

(4) 急性反応と晩発障害

胸部放射線治療の急性反応として、食道炎を23/101例(22.8%), 肺臓炎を4/101例(6.9%)に認めた(Table 8)。これらの症例には総線量としては40~71(中央値60)Gyが照射されていた。急性反応発現率を照射野別にみると、食道炎では差を認めなかったが、放射線肺臓炎では照射野の大き

Table 6 Survival rate and median survival time in patients with good or poor performance status

	No.	6 m-SR (%)	1 y-SR (%)	2 y-SR (%)	MST (m)	p-value
Good PS (0-1) group						
Thoracic irradiation (+)	51	82	52	25	14.2	0.080
Thoracic irradiation (−)	12	58	22	22	8.4	
Chemotherapy (including BAI) (+)	56	82	50	30	14.2	0.012
Chemotherapy (including BAI) (−)	7	43	14	0	9.0	
Poor PS (2-4) group						
Thoracic irradiation (+)	51	45	10	0	5.1	0.81
Thoracic irradiation (−)	36	33	13	0	5.0	
Chemotherapy (including BAI) (+)	69	39	11	0	5.0	0.89
Chemotherapy (including BAI) (−)	18	44	10	0	6.1	

SR: survival rate

Table 7 Improvement of thoracic symptoms according to irradiation field

	WTLI	PTLI	
Improved	11 (92%)	24 (80%)	(p = 0.65)
Not improved	1 (8%)	6 (20%)	

Number of patients (%)

WTLI: whole thoracic lesion irradiation, PTLI: partial thoracic lesion irradiation

いWTLIがPTLIより有意に高率であった($p = 0.016$)。骨髄抑制の発現に関しては化学療法の影響もあり照射の急性反応として評価を下すことは困難であったが、あえて照射中から照射後2カ月間のヘモグロビン値、白血球数、血小板数を指標としてWHO criteria²⁵⁾に準じて評価を行ったところ、照射野の大きさ(WTLI, PTLI)による差はみられなかった。なお、放射線治療に伴う治療関連死はなかったものの、Grade 3の肺炎を2例に認めた。これらはともに原発巣と縦隔リンパ節照射(対側肺門は含まない)がなされたWTLI症例であり、治療期間中に肺炎が出現したため照射は54Gy, 42.5Gyで中止された。

胸部照射の晩発障害の観察、評価の可能な症例は67例であったが、晩発障害の発現はみられなかった。

(5)死因

観察期間中に胸部照射を行った101例中89例(全150例中

は133例)が死亡した。死因の内訳は原癌死82(全身の衰弱20を含む)、化学療法死4、白質脳症2、他病死1例であった。胸部照射の有無、照射野の大きさ(WTLI, PTLI)と死因の関係をFig. 3に示した。胸郭内病変の増悪が死因に関係する割合は、胸部非照射例では死因の63.3%を占めていたのに対し、胸部照射例では31.7%(WTLI: 32.1%, PTLI: 31.1%)であった。胸部照射野の大きさによる死因の差はみられなかった。また、胸部病変増悪例、胸部病変増悪+遠隔転移例、遠隔転移例における胸部照射総線量はそれぞれ 53.4 ± 13.0 Gy, 48.8 ± 13.8 Gy, 56.2 ± 10.2 Gyであり、胸部照射総線量と死因には明らかな相関は見出せなかった。

考 察

日常臨床において初診時すでに手術や根治照射の適応としない進行肺癌症例に遭遇する機会は多い。われわれは転移巣を有した肺癌に対しても化学療法とともに積極的に胸部照射、転移巣の照射を取り入れた集学的治療を行ってきた。今回の報告では転移巣も含めて放射線治療を行ったIV期肺癌全体150例の治療成績を前半部分で検討し、そのうち胸部照射を行った101例につき、主として照射野の大きさからみた放射線治療の意義を後半部分で検討した。

当院のIV期肺癌は全体で1年生存率27%, 2年生存率11

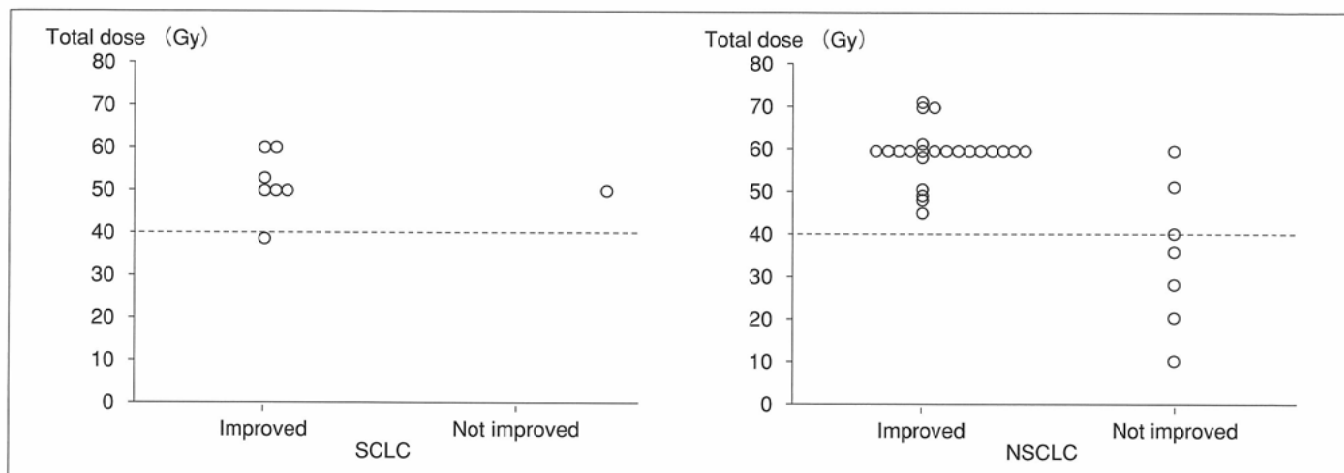


Fig. 2 Improvement of thoracic symptoms according to total irradiation dose.

Table 8 Acute sequelae of radiotherapy according to irradiation field

	WTLI	PTLI	p-value
Esophagitis (+)	14	9	0.64
Esophagitis (-)	42	36	
Pneumonitis (+)	7	0	0.016
Pneumonitis (-)	49	45	
Bone marrow suppression (+)	3	3	0.78
Bone marrow suppression (-)	53	42	

WTLI: whole thoracic lesion irradiation, PTLI: partial thoracic lesion irradiation

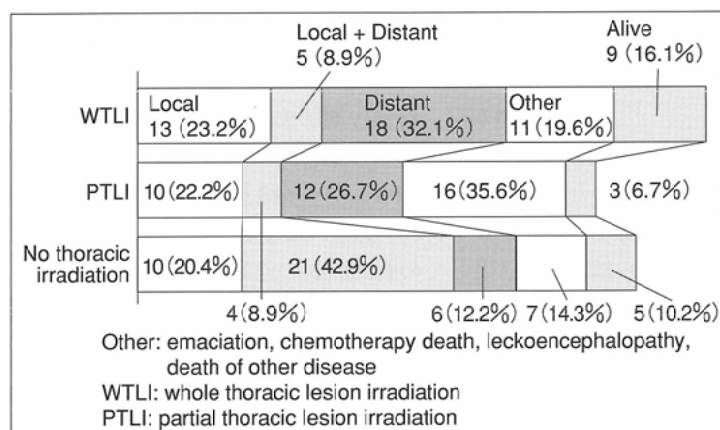


Fig. 3 Cause of death according to thoracic irradiation field.

%, MST 7.1カ月という成績を得た。組織型は生存率に影響せず、多変量解析の結果PS良好例、年齢75歳以下が予後良好な因子であった。AFIPによれば1年生存率、2年生存率、MSTはそれぞれNSCLC: 15~20%, 3~5%, 5~7カ月、SCLC: 25~30%, 4~7%, 5~7カ月とされ²⁾、諸家の報告でもNSCLC: 10~25%, 8~15%, 5~7カ月^{6), 7), 9), 22), 27)}、SCLC: 20~30%, 5~8%, 5~8カ月^{30), 32)}であり、今回の成績は既報告に比してやや良好であった。また、IV期肺癌の予後因子に関してはPS[良好]、WBC[正常値]、好中球[正常値]、血清Ca[正常値]、皮膚転移[なし]、性[女性]、体重減少[なし]など、さまざまなものが報告され、年齢については[高齢者]とするものと[若年者]とするものがみられる。しかしいずれの報告でも最も重要な予後因子とされたのはPSであり、今回の検討と同じ結果であった^{6), 9), 26), 27), 30)}。

従来IV期肺癌の治療の主体は化学療法とされてきた^{4), 5)}。理論的にも全身病となったIV期肺癌に対し全身化学療法を行うことは妥当な治療法のように思われる。しかし近年、主にQOLを重視する立場からこの考えに反する報告もみられる。たとえば、NSCLC症例についてみれば、IV期はIII期症例に比べて化学療法の奏効率は低いという報告がある²⁸⁾。また、CDDPを中心とする多剤併用化学療法群と対症療法に徹したbest supportive care群とのrandomized studyの結果からは、化学療法がおおむねIV期NSCLCの生存期間の延長に寄与することは明らかになったものの⁶⁾⁻¹¹⁾、化学療法死や消化器症状などの副作用も多く^{6)-8), 15)}、満足いく結果とは言い難い。一方、SCLCは抗癌剤や放射線に対する感受性の高い腫瘍の1つとして知られており²⁹⁾、LD(limited disease)症例

においては化学療法に胸部照射を併用することで局所再発率を約1/2に抑え、2年生存率を5~15%向上させ、生存期間を延長できることが示唆され²⁾、化学療法と胸部照射の併用が標準治療と考えられるようになった¹³⁾。しかし、ED(extensive disease)症例、即ちIV期症例においては、近年一定期間内の有効薬剤の総投与量を増やしdose intensityを上げることにより奏効率と予後の延長を図ろうとする方法が試みられているものの¹⁴⁾、血液毒性等の副作用によるQOLの低下も大きく適応症例は必然的に限られたものとなる¹⁶⁾。化学療法をIV期肺癌の標準治療とすべきか否かについて再検討が行われているというのが現状であろう。

一方、IV期肺癌における胸部照射に関する報告は多くないが、Livingstonらは化学療法のみで本症の治療を行った場合、胸部の再発率が増加するとし³⁰⁾、CarrollらはIV期症例41例を含む手術不能NSCLC 134例において経過中に84%の症例に胸部照射が必要であったとした³¹⁾。また、RobertらはIV期SCLCについて化学療法でCRが得られた症例に対して胸部照射を行わないと67%に胸部再発が生じるが、胸部照射を併用すると20%に減少すると述べている^{30), 32)}。今回のわれわれの検討では、原則として胸部症状があれば胸部照射を行う方針であったため、胸部非照射例との比較はできなかったが、胸部症状の緩和率は全体で84%(SCLC: 100%, NSCLC: 77%)と良好であった。また胸部内病変の増悪が死因に関係する割合は、胸部照射例の方が胸部非照射例より少なく、胸部照射が肺癌末期における呼吸器症状の軽減に有効であることが示された。

照射野に関しては、今回肺転移を除く全胸部内病変を照射野に含めたWTLIと、気道や上大静脈等の重要臓器周囲のみを照射野に含めたPTLIとに分けて検討を行った。WTLI群はPTLI群より生存率は良好であったが、これはPTLI群に進行例、PS不良例が多く含まれたためと考えられる。このように背景因子が異なっていたため、両群の比較は主として症状の寛解、障害、死因への関与を指標として検討した。胸部症状の緩和はWTLIの92%、PTLIの80%にみられ、いずれの照射野でも違いはなく、また死因をみてもWTLIとPTLIの間に差はみられなかった。一方、急性反応をみるとWTLI、PTLIで食道炎の発現に差はないものの、肺臓炎の発現は有意にWTLIに高率で、WTLIにのみGrade 3の放射線肺臓炎がみられた。照射野の大きさや放射線肺臓炎発症の関連性は明らかで、特に抗癌剤併用時には注意すべきである。われわれもSCLCに対する化学放射線療法における肺障害に関して、照射野を小(120cm²未満)、中(120cm²以上180cm²未満)、大(180cm²以上)に分けて検討し、照射野が大きくなるほどGrade 3以上の肺臓炎を引き起こす頻度が高くなる(17%, 23%, 55%)ことを報告した²⁹⁾。以上よりIV期肺癌に胸部照射を計画する場合、照射野の大きさについては、必ずしも検出された病巣すべてを照射野に含める必要

性はなく、症状発現に関与しない病巣は、効果と予後とQOLを考えあわせ、あえて照射野外にはずしても良いのではないかと示唆された。

総線量に関しては、胸部症状が緩和された症例についてみると、SCLCでは39～60(中央値50)Gyであり、NSCLCでは45～71(中央値60)Gyであった。一方、急性反応は40～71(中央値60)Gy照射された症例でみられた。これらから考えると、SCLCでは40～50Gyを、NSCLCでは50～60Gyを目標として照射を開始し、照射中は効果と急性反応を確認しつつ総線量を決定するのが妥当と思われる。今回の検討でも51Gyや60Gy照射しても症状が改善しない症例もみられ、また死因からみてもdose escalationの意義は見出せず、やみくもに総線量を多くしても急性反応のみ発現させQOLの低下を招く可能性もある。進行肺癌の胸部症状のうち、SVC症候群や気管・気管支狭窄に対しては、最近ステント等の治療法の進歩があり³³⁾、照射の効果不良例に対しては、個々に応じて治療方針を変更する柔軟性も必要であると思われる。

延命という観点からみると、従来胸部照射はIV期肺癌の予後の延長にはつながらないとされてきた^{4),5),30)}。一方、今回の検討では多変量解析で最も重要な予後因子とされたPSにより照射の効果が異なり、PS 0-1例では胸部照射により予後が延長する傾向がみられるという興味ある結果が示された。おそらく胸部照射を行うことでPSの低下が予防され、結果として予後延長に結びついたものと推察される。胸部症状が出てから照射したのでは照射の効果が低いとの報告もみられ⁴⁾、IV期肺癌の予後の改善を目的とする場合、特にPS良好例に対しては全身化学療法のみならず、胸部照射の併用も積極的に考慮する必要があると考えられた。逆に、PS不良例で胸部症状のない場合には胸部照射の有効性は見出せず、延命の可能性からみても照射の適応とならないものと思われた。

IV期肺癌では原発巣と同時に、あるいは原発巣以上に転移巣由来の症状の方が患者に苦痛を強いる場合が多い。したがって本症の治療では、原発巣のみならず転移巣の症状改善、腫瘍制御のバランスのとれた治療計画が必要になる。遠隔転移巣に対する放射線治療の有効性に関する報告は多い。放射線療法は脳転移や骨転移への対症療法として行われることが多く、症状緩解率50～90%というすぐれた結果が報告されている¹⁷⁾⁻²¹⁾。前述のRappやGanzらの臨床研究でも、放射線治療は化学療法施行の有無に関係なく骨転移等の転移巣に対するsupportive careの一つとして位置づけられている^{6),7)}。われわれも脳転移、癌性髄膜炎あるいは骨転移に対して、個別に放射線治療の成績を検討してきた³⁴⁾⁻³⁸⁾。今回の検討では150例中130例が転移巣の放射線治療を受けたが、個々の転移巣に対する放射線治療の成績に関しては検討対象外とした。多くは脳転移と骨転移への治療であったが、副腎転移に対しても3例に対して行っており、副島らも指摘しているように、副腎出血の予防や疼痛に対し放射線治療は有用だと考えている³⁹⁾。

IV期肺癌に対する治療成績をQOLの面から評価することは重要な課題であるが、今回検討したようなretrospective studyでは評価方法が難しい。われわれは入院期間と在宅期間の両者からQOLの一端を評価した。その結果、胸部照射や化学療法は入院期間延長の原因になっているようであったが、残念ながらこれらの治療法は在宅期間の延長につながっていないことがわかった。しかし、前述のように84%の症状改善率が得られ、73%は一時的にせよ退院可能となったこと、胸郭内病変の増悪が死因に関係する割合は胸部照射例の方が胸部非照射例より少ないことはQOLの向上を示しており、今後、prospectiveにQOL評価を行う必要性があると思われた。

今回の検討から、新鮮IV期肺癌の胸部照射の適応は胸部症状の有無と予後因子から総合的に判断する必要があると思われる。すなわち、PS不良や多臓器転移(+), 転移巣の制御不良など予後不良が予想される場合には、胸部症状(+)ならば対症療法としての胸部照射の適応と考えられ、PTLIを採用すべきである。逆に胸部症状(-)ならば胸部照射の適応はない。一方、PS良好や単一臓器転移(特に骨)、転移巣の制御良好など予後が比較的良好と予想される場合には、原発巣の制御と延命を目指した胸部照射の適応があるように思われるが、その際の照射法については本検討のみからは十分な結論は導き出せず、今後の検討課題と思われる。

ま と め

- ①新鮮IV期肺癌の6カ月、1年、2年生存率、MSTはそれぞれ58%、27%、11%、7.1カ月で、組織型(SCLC, NSCLC)による差はみられなかった。
- ②新鮮IV期肺癌の最も重要な予後因子はPSで、PS 0-1例では化学療法や胸部照射による予後の改善がみられた。
- ③照射による胸部症状の改善率は84%であった。SCLCでは全例(100%)に、NSCLCではWTLIの89%、PTLIの71%に改善がみられた。
- ④胸部照射の急性反応として食道炎を22.8%、肺臓炎を6.9%に認め、40～71(中央値60)Gy照射されていた。肺臓炎はWTLIで有意に高率であった。晩発障害はみられなかった。
- ⑤胸郭内病変の増悪が死因に関係する割合は、胸部非照射例では死因の63.3%を占めていたのに対し、胸部照射例では31.7%であった。しかし、WTLIとPTLIの間には死因の差はみられなかった。
- ⑥化学療法や胸部照射例の入院期間は非施行例よりも有意に延長していた。しかし在宅期間の延長はみられなかった。
- ⑦新鮮IV期肺癌に対する胸部照射はPS良好例に対して予後の延長が期待できる。
- ⑧PS不良例で胸部症状を伴う新鮮IV期肺癌症例には照射野を縮小したPTLIで対症的に照射すべきである。

(本論文の要旨は第56回日本医学放射線学会総会(横浜)にて口述発表した。)

文 献

- 1) 死亡. 厚生統計協会編: 国民衛生の動向・厚生 の指標, 48-61, 1997, 廣済堂印刷, 東京
- 2) Colby TV, Koss MN and Travis WD: Carcinoma of the lung: Clinical and radiographic aspects, spread, staging, management, and prognosis. (In) Colby TV, Koss MN, Travis WD ed: Tumors of the lower respiratory tract, 107-134, 1994, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC
- 3) Fraser RS, Pare JAP, Fraser RG, et al: Carcinoma of airway and alveolar epithelium. (In) Fraser RS, Pare JAP, Fraser RG, Pare PD ed: Synopsis of disease of the chest, second edition, 446-483, 1994, Saunders, Philadelphia
- 4) Ginsberg RJ, Vokes EE and Raben A: Non-small cell lung cancer. (In) DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA ed: Cancer principles and practice of oncology 5th ed, 858-911, 1997, Lippincott-Raven, Philadelphia, New York
- 5) Ihide DC, Pass HI and Glatstein E: Small cell lung cancer. (In) DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA ed: Cancer principles and practice of oncology 5th ed, 911-949, 1997, Lippincott-Raven, Philadelphia, New York
- 6) Rapp E, Pater JL, Willan A, et al: Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 6: 633-641, 1988
- 7) Ganz PA, Figlin RA, Haskell CM, et al: Supportive care versus supportive care and combination chemotherapy in metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer* 63: 1271-1278, 1989
- 8) Woods RL, Williams CJ, Levi J, et al: A randomized trial of cisplatin and vindesine versus supportive care only in advanced non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 61: 608-611, 1990
- 9) Albain KS, Crowley J, LeBlanc M, et al: Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: The southwest oncology group experience. *J Clin Oncol* 9: 1618-1626, 1991
- 10) Cellerino R, Tummarello D, Guidi F, et al: A randomized trial of alternating chemotherapy versus best supportive care in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 9: 1453-1461, 1991
- 11) Carlei G, Carlei F, Cantone A, et al: Cisplatin-Cyclophosphamide-Mitomycin combination chemotherapy with supportive care versus supportive care alone for treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. *J National Cancer Inst* 85: 794-800, 1993
- 12) Arriagada R and Chevalier T: IASLC workshop on combined modalities. *Lung cancer* 5: 15-17, 1989
- 13) Lichter AS, Bunn PA Jr, Ihde DC, et al: The role of radiation therapy in the treatment of small cell lung cancer. *Cancer* 55: 2163-2175, 1985
- 14) Eguchi K, Sasaki S, Tamura T, et al: Dose escalation study of recombinant human granulocyte-colony-stimulation factor (KRN8601) in patients with advanced malignancy. *Cancer Res* 49: 5221-5224, 1989
- 15) Cormier Y, Bergeron D, Forge J, et al: Benefits of polychemotherapy in advanced non-small-cell bronchogenic carcinoma. *Cancer* 50: 845-849, 1982
- 16) Osoba D, Shah A, Murray N, et al: Improved survival in extensive stage small cell lung cancer on CODE chemotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 9: 225, 1990
- 17) Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al: The palliation of brain metastases: Final results of the first two studies of the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6: 1-9, 1980
- 18) Nielsen OS, Munro AJ, Tannock IF, et al: Bone metastases: Pathophysiology and management policy. *J Clin Oncol* 9: 509-524, 1991
- 19) Kagan AR: Palliation of brain and spinal cord metastases. (In) Perez CA, Brady LW ed: Principles and practice of radiation oncology 3rd ed, 2187-2197, 1998, Lippincott-Raven, Philadelphia, New York
- 20) Powers WE and Ratanatharathorn V: Palliation of bone metastases. (In) Perez CA, Brady LW ed: Principles and practice of radiation oncology 3rd ed, 2199-2217, 1998, Lippincott-Raven, Philadelphia, New York
- 21) Bindi M, Tucci E, Pepi F, et al: Changes in performance status in patients with pulmonary carcinoma treated with mono-fraction radiotherapy once a week. *Giornale Ital Oncol* 10: 89-92, 1990
- 22) Kaasa S, Lund E, Thorud E, et al: Symptomatic treatment versus combination chemotherapy for patients with extensive non-small cell lung cancer. *Cancer* 67: 2443-2447, 1991
- 23) 日本癌治療学会固形がん化学療法効果判定基準. *日癌治* 21: 929-942, 1986
- 24) 村上昌雄, 黒田康正, 左野 明: III期非小細胞肺癌に対する CDDP-BAI・放射線同時併用療法の治療成績. *日本医放会誌* 55: 44-49, 1995
- 25) Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al: Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 47: 207-214, 1981
- 26) Stanley K: Prognostic factor for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 65: 25-32, 1980
- 27) Paesmans M, Sculier JP, Libert P, et al: Prognostic factor for survival in advanced non-small-cell lung cancer: Univariate and multivariate analysis including recursive partitioning and amalgamation algorithms in 1052 patients. *J Clin Oncol* 13: 1221-1230, 1995
- 28) Vokes EE, Vijayakumar S, Bitran JD, et al: Role of systemic therapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Am J Med* 89: 777-786, 1990
- 29) 岡本欣晃, 村上昌雄, 河野康一, 他: 限局型肺小細胞癌に対する放射線治療成績. *日本医放会誌* 58: 75-80, 1998
- 30) Livingston RB, Mira LG, Chen TT, et al: Combined modality treatment of extensive small cell lung cancer: The southwest oncology group study. *J Clin Oncol* 2: 583-590, 1984
- 31) Carroll M, Morgan SA, Yarnold JR, et al: Prospective evaluation of a watch policy in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 22: 1353-1356, 1986
- 32) Livingston RB, Moore TN, Heilbrun L, et al: Small-cell carcinoma of the lung: Combined chemotherapy and radiation. *Ann Internal Med* 88: 194-199, 1978
- 33) 河野康一, 左野 明, 久保 武, 他: 高度の気管狭窄例に対する Wallstent の使用経験. *Metallic stent 研究会編: Metallic stent の現状と進歩* (I), 150-151, 1998, 新日本印刷, 大阪
- 34) 山田和成, 村上昌雄, 黒田康正: 乳癌脳転移の治療成績—再発形態と放射線治療の検討—. *日本医放会誌* 57: 34-40, 1997
- 35) 村上昌雄, 黒田康正: 転移性脳腫瘍の臨床—診断と治療の基礎—. 高倉公明・大川智彦監: 放射線治療の効果判定, 78-91, 1997, 日本アクセル・シュプリンガー出版, 東京
- 36) 森 岳樹, 村上昌雄, 黒田康正: 小細胞肺癌脳転移に対する放射線治療成績の検討. *肺癌* 37: 457-466, 1997
- 37) 石倉 聡, 村上昌雄, 立入誠司, 他: 脊髄領域の癌性髄膜炎—局所放射線治療の経験とMRIの意義—. *癌の臨床* 42: 530-534, 1996
- 38) 余田栄作, 村上昌雄, 黒田康正, 他: 乳癌骨転移の初回放射線治療における予後因子の検討. *日本医放会誌* 59: 27-33, 1999
- 39) 副島俊典, 広田佐栄子, 菱川良夫, 他: 転移性副腎腫瘍の放射線療法. *日本医放会誌* 57: 801-804, 1997