



Title	肺癌に対するスプリットコース照射法の検討
Author(s)	早川, 和重; 新部, 英男; 斎藤, 吉弘 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1992, 52(5), p. 653-659
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17124
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

肺癌に対するスプリットコース照射法の検討

群馬大学医学部放射線医学教室

早川 和重 新部 英男 斎藤 吉弘 見供 修
中山 優子 館野 和美 三橋 紀夫

(平成3年3月26日受付)

(平成3年10月8日最終原稿受付)

Split-Course Radiation Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer

Kazushige Hayakawa, Hideo Niibe, Yoshihiro Saito, Osamu Mitomo, Yuko Nakayama,
Kazumi Tateno and Norio Mitsuhashi

Department of Radiology, Gunma University School of Medicine

Research Code No. : 604

Key Words : Split-course radiotherapy,
Non-small cell lung cancer, Radio-responsiveness

Split-course radiation therapy (Sp-RT) is based on theoretical differences between the kinetics of normal and malignant cells. A rest interval halfway through the course of treatment permits the normal tissues to recover, while the tumor shows very little repopulation. Indeed, it shows mostly regression, resulting in shrinkage of the radiation field. From 1976 through 1985, 185 patients with localized but inoperable or unresectable (stage I-III) non-small cell carcinoma of the lung completed high-dose definitive RT delivered by continuous-course or split-course irradiation. Forty-seven patients who had large tumors or atelectases of the lung showing slow radioresponsiveness received Sp-RT over 60 Gy at 2 Gy per fraction. Rest periods were two or three weeks long in the interrupted schedules. The 5-year survival rate was 16% in the Sp-RT group and 13% in the continuous RT group. In the 33 patients that had differentiated epidermoid carcinoma with slow responsiveness to irradiation, the radiation fields could be shrunk by Sp-RT to the same extent as in the continuous group. Sp-RT was considered to be useful in the treatment of well-differentiated epidermoid carcinoma of the lung.

はじめに

肺癌を放射線治療で根治させるためには、耐容線量以内で、腫瘍を制御することが、必要条件の一つとなるが、照射野を漸次縮小することも必要である。ところが、放射線反応性の遅い腫瘍では、治療開始から3ないし4週経過しても腫瘍が縮小しないために照射野の縮小が困難なことがある。このような場合には、当科では、Split-course照射法^{1,2,3)}を用いてきた。Split-course照射法(以下Sp照射法)とは、根治的放射線治療の途中に、休止期間をおく方法である。休止期間をおく第一

の利点は、腫瘍の放射線感受性の評価ならびに腫瘍の制御の可能性を判断できる⁴⁾ので、後半の治療方針の変更が可能となることが挙げられる。また、正常組織の回復がえられるという利点⁵⁾もある。しかし、その反面、治療期間が長くなり、休止期の間に腫瘍の再増殖や、腫瘍間質の線維性結合織の増生が起こり、治療後半の腫瘍の放射線感受性が低下することが危惧される。このような、利点、欠点が挙げられるが、この照射法を行いうる腫瘍は、比較的原発巣が大きく、増殖が早くなく、さらに放射線感受性は低くないのに、胸部単

純X線写真上、腫瘍径の変化でみたところの放射線反応性が遅い腫瘍ということになろう。われわれは臨床経験上、肺癌の中では分化型類表皮癌がこの照射法の最もよい対象になると考えている。

そこで、Sp照射法を行った症例について分析し、その有用性について検討したので報告する。

対象ならびに照射法

対象は、昭和51年からの10年間に、60Gy以上の根治照射がなされた非小細胞肺癌の新鮮症例238例のうち、Sp照射法で治療したI～III期の47症例とした(Table 1)が、Sp照射法は、治療開始時に計画して行ったものではなく、治療効果、臨床経過をみながら、主として腫瘍が大きく、照射に対する反応性の遅い症例に行った。その結果、この照射法を行った症例の組織型では、前述したように、類表皮癌が大多数を占めており、なかでもII期、III期で腫瘍の大きいものが対象となっていた。また、無気肺を伴い、腫瘍の範囲が明確でない症例にもSp照射法を意識的に行った。なお、IV期や未分化の癌では、全身状態不良や正月休みなどで、例外的に、Sp照射となったものも7例に認められた。

照射法は、ライナック10MVX線を用い、1回2

Gyの単純分割照射法を原則とした。休止時期は、総線量30～40Gy時点として、2ないし3週の休止期間をおき、総線量60～70Gyの照射を行った。なお、初回治療時には強力な全身化学療法の併用は行っていない。

追跡調査は、1990年3月末日に直接面談で行った。治療成績はSp照射を行わなかったI～III期の根治照射(連続照射)例138例と比較検討し、予後はKaplan-Meier法にて算出し、Log-rank testで検定した。

結果

非小細胞癌について、Sp照射法の治療成績をみると、行わなかった群と比較して、生存率は下回ることはなく、休止期間をおいたことによる治療成績への影響は認められなかった(Fig. 1)。

ここで、最も良い対象と考えている分化型類表皮癌のIからIII期症例で、T2以上の症例について、Sp照射法の有無で、治療成績を比較した。両群間の背景因子では、Table 2のように、Sp照射群では、III期症例の占める割合が高く($p < 0.1$)、さらに、T因子ではT3、T4症例が多く認められた($p < 0.05$)。また、原発腫瘍陰影の大きさでは5cm径を越える症例や二次陰影を伴う症例が、Sp照射群に多く認められた($p < 0.1$)。その他の背景因子には有意差は認められなかった。両群の治療成績をみると、連続照射群の2年、5年生存率が38%，17%であったのに対して、Sp照射群では、それぞれ36%，15%であり、ほぼ同様の結果であった。

Table 1 Histology and stage

A) Patients with non-small cell carcinoma of the lung received radiation therapy over 60Gy (GUH 1976-1985)

Histologic type	Stage					Total
	I	II	III A	III B	IV	
Epidermoid carcinoma	17	47	53	25	27	169
Adenocarcinoma	6	5	8	14	17	50
Large cell carcinoma			2	7	9	18
Total	23	53*	63	46	53	238*

(*one case; unclassified)

B) Patients received split-course radiation therapy

Histologic type	Stage					Total
	I	II	III A	III B	IV	
Epidermoid carcinoma	4	12	15	9	3	43
Adenocarcinoma		1	2	2	1	6
Large cell carcinoma			2	3	5	5
Total	4	13	17	13	7	54

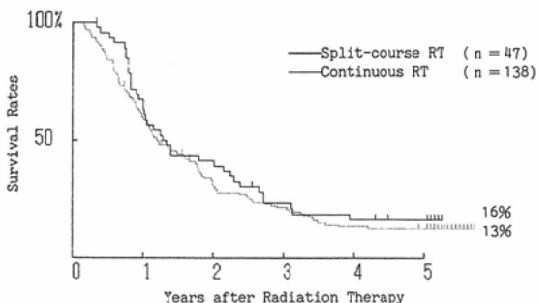


Fig. 1 Survival curves of patients with stage I-III non-small cell carcinoma of the lung by split course RT vs continuous RT. (P value; not significant)

Table 2 Characteristics of patients with well or moderately differentiated epidermoid carcinoma (stage I-III except for T₁)

Characteristic	Split(-)	Split(+) p-value \diamond
Sex Male : Female	71 : 11	31 : 2 p=0.26
Age (average years)	69±9	69±8
Performance status		p=0.44
0~1	48	22
2	27	7
3	7	4
Clinical stage		p=0.09+
I	10	2
II	29	8
III A	33	13
III B	10	10
T stage		p=0.027
T2	55	16
T3	20	8
T4	7	9
Size of primary tumor		p=0.077++
≤5 cm	37	9
>5 cm	28	18
not determined*	17	6
Primary sites		p=0.58
Right lung		
Upper lobe, S***	32(10)	10(5)
Middle lobe	3	0
Lower lobe***	10	7
Main-intermediate	4	3
Left lung		
Upper lobe, S**	27(5)	12(3)
Lower lobe***	4	1
Main bronchus	2	0

◊ χ^2 -test

* = not determined due to extensive collapsed lung or obstructive pneumonia.

**S⁶ : The superior segment of lower lobe.

Parenthesis shows number of patients with carcinoma in S⁶ of the lung.

*** = Any other segments than the superior segment of the lower lobe.

(Fig. 2). この両群の40Gy以上照射された照射野の面積をみると、Sp 照射群では100cm²以下の症例の比率が連続照射群と同様であり、腫瘍が大きく、胸部単純X線写真上、腫瘍径の変化でみたところの放射線反応性の遅い症例であったにもかかわらず、他の症例と同様に治療後半の照射野の縮小が可能であった (Table 3).

さらに、無気肺を伴う肺癌で、Sp 照射法を施行した症例について、無気肺の改善した時期をみてみると、Fig. 3 のように、休止期間中に改善の認

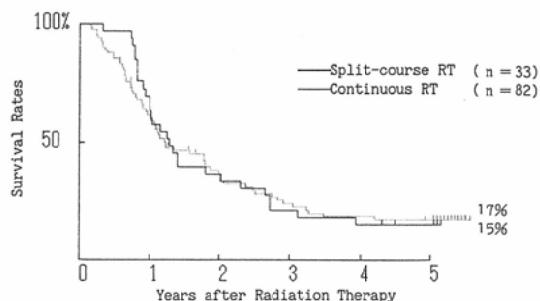


Fig. 2 Survival curves of patients with stage I-III (except for T₁) epidermoid carcinoma of the lung by split course RT vs continuous RT. (P value ; not significant)

Table 3 The size of two parallel opposed fields irradiated over 40Gy

Field size $\geq 40\text{Gy}$ (cm ²)	Continuous RT	Split RT
≤ 80	36	15
$80 < \leq 100$	21	7
$100 <$	25	11
Total	82	33

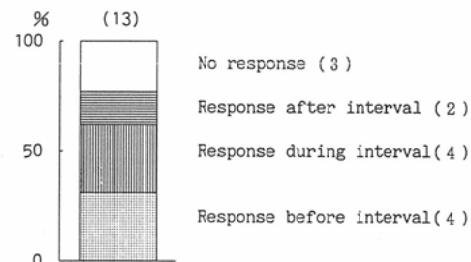


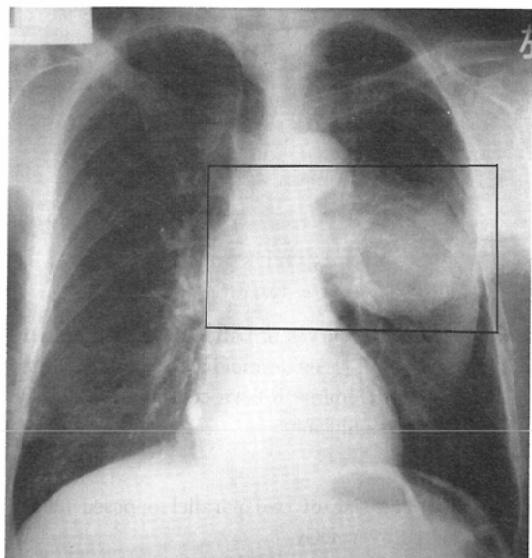
Fig. 3 Effect of split-course radiotherapy on patients with atelectasis of the lung. Parenthesis shows number of patients. Response = aeration in the collapsed lung.

められる症例も多く、また、休止前に改善した症例では、全例が、休止後さらに無気肺が改善し、照射野の縮小が可能となった。

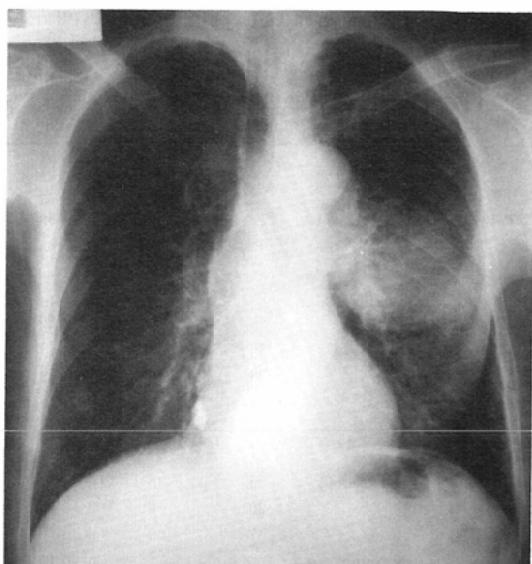
ここで、Fig. 4, Fig. 5 に代表的症例を提示する。

考 案

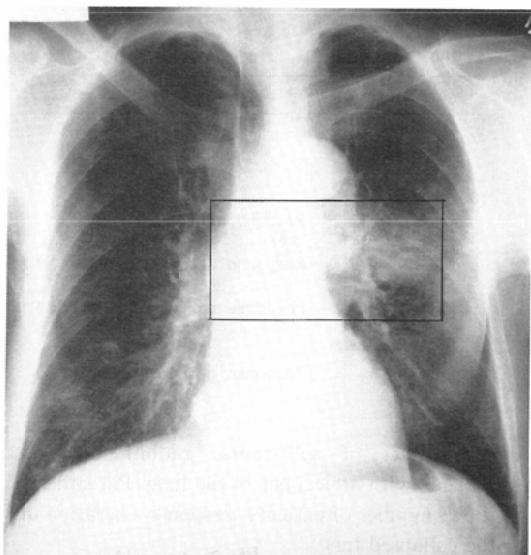
肺癌を放射線治療にて根治させるためには、1) 肿瘍を照射野内に含めうこと、2) 耐容線量以内で腫瘍の根絶が可能なことが条件としてあげられ



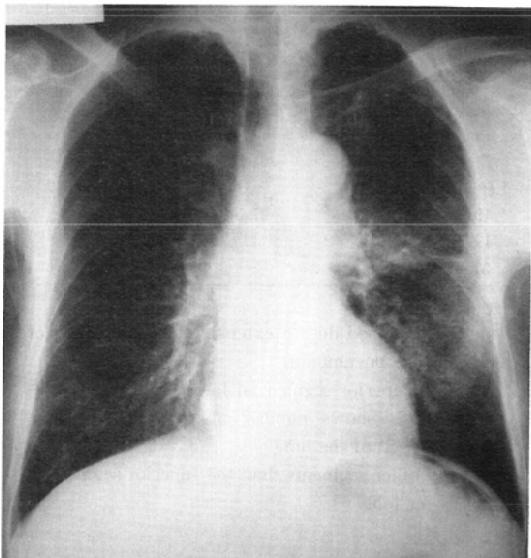
(A)



(B)



(C)

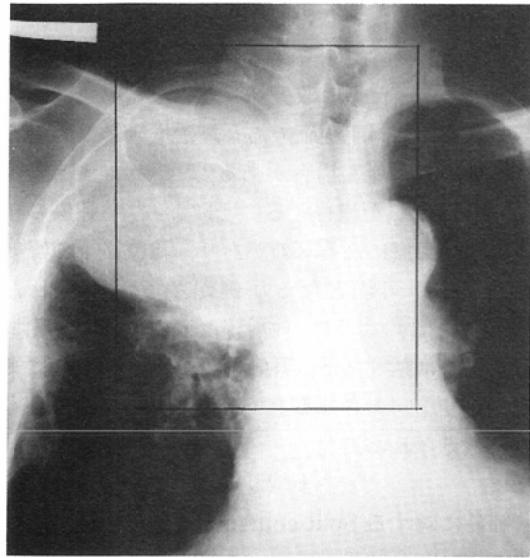


(D)

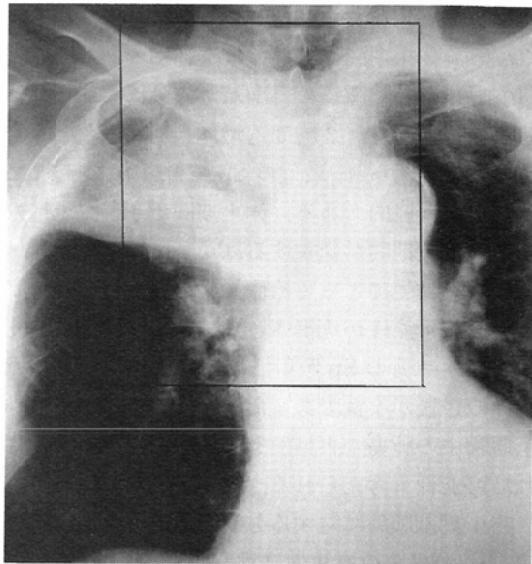
Fig. 4 Tumor response in measurable epidermoid carcinoma of the lung and shrinking-field technique in split-course radiation therapy. A 63-year-old male with epidermoid carcinoma of the superior segment of the left lower lobe treated at 70Gy split-course (2Gy \times 15 \rightarrow 2 wks rest \rightarrow 2Gy \times 20). (A) Onset of treatment. (B) End of first part of split therapy. (C) Onset of second part of split therapy. (D) End of treatment. Rectangular field in chest films (A, C) showing antero-posterior portals.

る。肺癌の中では、類表皮癌は、1) 局所での浸潤・増殖の性格が強く（増殖・発育の限局性）、2) 気管支壁に沿って、リンパ節を順次侵しながら進展

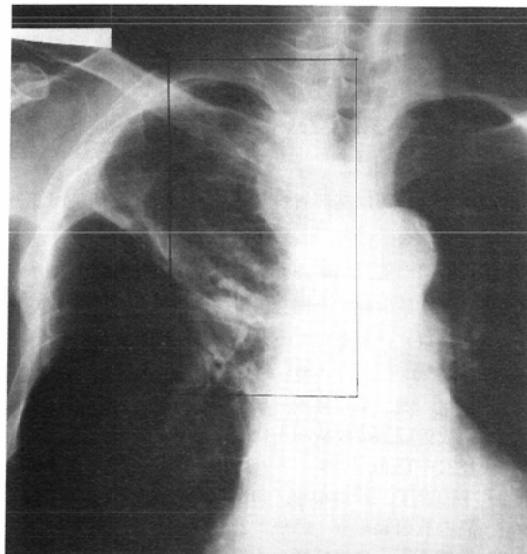
し（進展の順次性）、3) 放射線感受性も比較的高いことから、上記条件に最も適した疾患と考えられる³⁾。しかし、腫瘍が大きい場合、腫瘍の縮小す



(A)



(B)



(C)

Fig. 5 Shrinking-field technique in epidermoid carcinoma with atelectasis of the lung. A 76-year-old male with T2N2 epidermoid carcinoma of the right upper lobe combined collapsed lung treated at 64Gy split-course (2Gy×20→2 wks rest →2Gy×12). (A) Onset of treatment. (B) End of first part of split therapy. (C) Onset of second part of split therapy.

る速度が遅いと、すなわち、放射線反応性が遅いと、治療後半の照射野の縮小が十分に図れず、根治線量の照射が不可能となることがある。このような場合、腫瘍が吸収されるに十分な休止期間を置くことにより、照射後半の照射野の縮小が可能となることが多い。Shah ら⁶⁾は Split-course 照射法の利点の一つに休止後の照射野の縮小を挙げ、これが放射線肺障害の軽減に有用であると報告し

ている。また、休止期間中に潜在性の遠隔転移が明らかになることも少なくないとの報告⁴⁾⁵⁾⁷⁾もある。さらに、組織診の判断に迷うような症例では、休止期をおくことによって、照射に対する腫瘍の反応をみた上で、後半の治療方針の再検討を行うことが可能となる。

しかし、放射線治療期間中に休止期をおく場合には、休止期間中の腫瘍の再増殖の可能性があり、

増殖の速い未分化な腫瘍にはSp照射法は好ましくない。休止期間については、腫瘍のある程度の縮小がみられ、腫瘍の再増殖が十分に起こらない期間が望ましく、2~3週が休止期間として適当であると考えられ、最近のSp照射法の報告⁴⁾⁶⁾⁸⁾では2週が一般的である。休止期間が4週以上になると、治療期間が延長するばかりでなく、線維性結合織の増生によって治療後半の放射線感受性が低下する可能性が危惧される。Guthrieら⁷⁾は休止期間が1カ月のSp照射法の検討で、線量の少ない群の予後が不良であったと報告しているが、休止期間中の腫瘍の再増殖や感受性の低下が惹起された可能性も考えられる。

非小細胞肺癌に対する分割照射法の比較試験では、Sp照射法の有用性は乏しいとする報告⁶⁾⁸⁾⁹⁾が多く認められるが、これらは、腺癌や低分化型類表皮癌の占める割合が高いものや、病期ならびに腫瘍の大小に關係なく治療された報告であり、Sp照射法の適応となりにくい症例が多く含まれているためと考えられた。Salazarら⁹⁾は、Sp照射法を行った症例について原発巣の腫瘍縮小効果を組織型別に検討し、増殖の速い小細胞癌や増殖の緩徐な腺癌では、連続照射法とくらべ、Sp照射法による腫瘍縮小率に差は認められず、類表皮癌では、Sp照射法の縮小率が有意に良好であったと報告している。また、Sp照射法の利益が少ないとする報告では、Sp照射法の一回線量が2.5~3Gyで照射している報告⁸⁾⁹⁾が多く、放射線による肺障害を助長している可能性も考えられる。とくに、Perezら¹⁰⁾は、1回4Gyで前、後半20Gyずつ照射するSp照射群では、連続照射群と比較して、放射線障害が最も多く、生存率は最低であったと報告している。当科では、先に述べたように、主として、増殖の緩徐な放射線反応性の遅い分化型類表皮癌に対して一回2Gyの単純分割照射法でSp照射法を行ってきた。その結果、元来、腫瘍が大きく、腫瘍の縮小が鈍いものを対象に施行した本照射法の治療成績が、他の全体の成績にくらべ、劣らなかつたことからも、Sp照射法の有用性は高いと考えられた。さらに、治療後半の照射野の縮小程度も、連続照射例にくらべ大差ないことも本法の有用性

を示唆するものと考えられた。

また、無気肺や閉塞性肺炎などの随伴影を伴う症例では、随伴影の改善がみられない場合に、腫瘍の存在範囲が不明確であり、治療後半の照射野の縮小が不可能な場合がある²⁾。このような場合に、Sp照射法を施行することによって、腫瘍の存在範囲が明瞭になるものがあり、治療後半の照射野の縮小が可能となる症例が多く認められた(Fig. 5)。このように、放射線反応性の遅い分化型類表皮癌に対するSp照射法は、放射線治療による根治性を向上させる上で、その有用性は高いものと考えられた。

まとめ

肺癌に対するSplit-course照射法の有用性について検討した結果、

1. Split-course照射法は、照射に対する放射線反応性の遅い腫瘍、とくに分化型類表皮癌に有効であると考えられた。

2. 無気肺、閉塞性肺炎といった随伴影を伴い、腫瘍範囲の明らかでない症例にも、有用性の高い方法と考えられた。

この研究の一部は文部省科学研究費がん特別研究(I)鈴木班の援助を受けた。

なお、本稿の要旨は第29回日本肺癌学会総会(岡山)、第49回日本医学放射線学会総会(神戸)、第3回日本放射線腫瘍学会(東京)にて発表した。

文献

- 1) 木村 誠、早川和重、新部英男、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
- 2) 中山優子、早川和重、新部英男、他：無気肺型肺癌の放射線治療、肺癌、28: 189-194, 1988
- 3) 新部英男：臟器特性と治療、肺・縦隔、放射線腫瘍学、講談社、東京、1988、p224-243
- 4) Salazar OM, Rubin P, Brown JC, et al: Predictors of radiation response in lung cancer. Cancer 37: 2636-2650, 1976
- 5) Holsti LB, Vuorinen P: Radiation reaction in the lung after continuous and split-course megavoltage radiotherapy of bronchial carcinoma. Br J Radiol 40: 280-284, 1967
- 6) Shah K, Olson MH, Ray P, et al: Comparison of dose-time-fractionation schemes in non-oat cell lung cancer. Cancer 48: 1127-1132, 1981
- 7) Guthrie RT, Ptacek JJ, Hass AC: Compara-

- tive analysis of two regimens of split course radiation in carcinoma of the lung. Am J Roentgenol 117: 605—608, 1973
- 8) Katz HR, Alberts RW: A comparison of high-dose continuous and split-course irradiation in non-oat cell carcinoma of the lung. Am J Clin Oncol 6: 445—457, 1983
- 9) Salazar OM, Rubin P, Brown JC, et al: The assessment of tumor response to irradiation of lung cancer: Continuous versus split-course regimes. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1: 1107—1118, 1976
- 10) Perez CA, Stanley K, Seydel HG, et al: A prospective randomized study of various irradiation doses and fractionation schedules in the treatment of inoperable non-oat-cell carcinoma of the lung. Cancer 45: 2744—2753, 1980