



Title	原発性肺癌に対する放射線と制癌剤併用療法
Author(s)	西川, 清; 古賀, 健治; 楠原, 敏幸 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1984, 44(5), p. 707-713
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17415
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

原発性肺癌に対する放射線と制癌剤併用療法

宮崎医科大学放射線医学教室

西川 清 古賀 健治 楠原 敏幸
小玉 隆男 竹内 緑 渡辺 克司

(昭和58年9月9日受付)

(昭和58年10月19日最終原稿受付)

Combination Radiotherapy and Chemotherapy for Primary Lung Cancer

Kiyoshi Nishikawa, Kenji Koga, Toshiyuki Kusuhara, Takao Kodama,
Midori Takeuchi and Katsushi Watanabe

Department of Radiology, Miyazaki Medical College

Research Code No. : 604.5

Key Words : Lung cancer, Radiotherapy, Chemotherapy

Fifty-six patients with carcinoma of the lung treated with radiotherapy alone or combination of chemotherapy were reviewed. Radiation was given with a 10MV photon beam by a linear accelerator. A fraction dose of 2Gy (200rad) was given routinely 5 times a week. Combined drugs consist of 5FU or FT-207 in monochemotherapy and METT, MFC, or METVFC in combination chemotherapy.

5 year survival rate of all patients was 3.8%. As for the stage classification, 5 year survival rate is 30% in Stage I and II cancer, but there was no 3 year survivor in Stage III cancer and 2 year survivor in Stage IV cancer. As for the cell types, cases of adenocarcinoma had worse prognosis than them of squamous cell carcinoma and small cell carcinoma.

The prognosis of patients treated with combination of radiotherapy and chemotherapy was similar to that of patients treated with radiotherapy alone. These results suggest that combined chemotherapy did not influence tumor control. Some discussion on the treatment modality of chemotherapy are made, emphasizing untoward effect of chemotherapy on immunopotency.

I. 緒 言

原発性肺癌の治療方針は、小細胞未分化癌を除いて、外科療法が初回治療となっている。しかし、肺癌と診断された時点での切除可能な症例は非常に少なく、多くの症例は放射線療法や癌化学療法に頼らざるを得ないのが現状である。

一方、肺癌の予後を悪くしている主因は遠隔転移であり、化学療法は肺癌の遠隔転移抑制に期待が持たれている。そのため局所療法である手術法や放射線療法に加え、化学療法との併用が多くなった。

我々の施設でも非切除肺癌の放射線療法に際し

ては、転移の抑制を目的として種々の制癌剤の併用を試みてきた。現在までに放射線治療を行った非切除肺癌の治療成績を調査し、とくに、放射線と制癌剤の併用療法の意義について検討したので報告する。

II. 対 象

昭和52年12月1日から昭和55年12月31日までの間に、宮崎医科大学にて原発巣に4,000rad(40Gy)以上の照射を行った非切除原発性肺癌56例を対象とした。

性別内訳は、男48例、女18例で男女比は2.5:1で男性に多い。年齢は24歳から81歳に至り、70歳

Table 1 Distribution of stage and cell types

Stage	Squamous cell carcinoma	Adenocarcinoma	Small cell carcinoma	Large cell carcinoma	Others	Unknown	Total
I	0	0	1	0	0	2	3
II	5	1	1	0	0	0	7
III	9	2	3	1	1	0	16
IV	7	15	6	0	2	0	30
Total	21	18	11	1	3	2	56

代が最も多く23名、次いで60歳代18名、50歳代8名、40歳代3名、30歳代2名、80歳代1名、20歳代1名の順であった。

Table 1は対象症例をUICCのTNM分類(1978年)によるStage別および組織型別に分類したものである。Stage別ではStage IVが最も多く過半数を占めている。次いでStage IIIが多く、Stage IIが7例、Stage Iが3例である。Stage Iのうち、Ia 1例、Ib 2例であった。Stage I、Stage IIの症例は合併する心肺疾患あるいは手術拒否などにより放射線治療を行ったものである。

組織型は扁平上皮癌、腺癌、小細胞癌、大細胞癌、その他に分類した。生検、細胞診、剖検によって組織の判明したものは54例で、組織不明の2例は臨床的に肺癌と診断されたものである。

III. 方 法

1. 治療

照射装置はLinac(三菱製ML-15M III)の10MV X線を用いた。肺門及び縦隔リンパ節転移の明確でない症例は、原発巣と肺門リンパ節を含む領域を照射野とし、肺門あるいは縦隔リンパ節転移の疑われる症例では、原発巣と肺門及び縦隔リンパ節領域を含めて前後対向の二門照射を行った。頸部あるいは鎖骨上窩リンパ節転移を認める場合には前一門にてコバルト60γ線による照射

(島津製 RTGS-2DM)を行った。1回200rad(2Gy)、週5回を原則とした。総線量は胸部レ線所見及び患者の全身状態より検討しており、制癌剤併用例を特に減量したわけではない。

Stageと治療法別内訳をTable 2に示した。化学療法併用症例(以下併用群と言う)は44例である。そのうち多剤併用療法としては、小細胞癌にはMETVFC療法(Mitomycin C 2mg, Endoxan 100mg, Toyomycin 0.5mg, Vincristine 1mg, 5-FU 250mg, Cytosine-arabinoside 20mg)を10例に週1回で6~10回投与した。扁平上皮癌にはMETT療法(Mitomycin C 2mg, Endoxan 100mg, Tespamin 10mg, Toyomycin 0.5mg)を12例に、4日に1回の間隔で8回投与を1クールとした。腺癌にはMFC療法(Mitomycin C 2mg, 5-FU 250mg, Cytosinearabinoside 40mg)を6例に、当初4回は週2回、5回以降は週1回とし8回を目標とした。単剤併用療法としては組織型にかかわらず16例にFT-207 800~1,000mg/日あるいは5-FU 200mg/日の経口投与を行った。放射線単独症例(以下単独群と言う)は12名で全症例中の21%となっている。併用群は多剤、単剤とも放射線照射と同時併用である。

免疫療法は昭和55年12月までは原則的には行っていない。使用したのは多剤併用群の10例のみで、

Table 2 Treatment methods

Stage	Radiotherapy alone	Radiotherapy + Polychemotherapy	Radiotherapy + Monochemotherapy
I	1	1	1
II	1	3	3
III	3	10	3
IV	7	14	9
Total	12	28	16

その内訳はOK-432 7例(Stage II 2例, III 1例, IV 4例), CWS 2例(Stage III 1例, IV 1例), クレスチン 1例(Stage II)であった。また組織型別内訳は扁平上皮癌4名, 腺癌2名, 小細胞癌4名であった。その実施時期は放射線, 制癌剤と同時期に併用した。

2. 効果判定

昭和58年2月1日現在にて遠隔成績をまとめた。予後判明率は95%である。生存率は放射線治療開始日より起算し実測生存率を算出した。有意差の検定は1977年Peto¹⁾によって発表された全生存期間検定法で χ^2 検定を行った。

IV. 治療成績

1) Stage別生存率

全症例の生存率は1年29.3%, 2年7.5%, 3年3.8%, 4年3.8%, 5年3.8%であった(Fig. 1)。3年以上の生存例はStage Iの小細胞癌1例とStage IIの扁平上皮癌1例の2例のみである。

Stage別の生存率をみると当然のことながら進行例ほど予後は悪い。この際、Stage Iは3例と少數なのでStage I, II合わせて生存率を算出した。 χ^2 検定を行うとStage I, IIとStage IIIは $\chi^2=6.30$, d.f.=1, $P \approx 0.01$, Stage IIIとStage IVは $\chi^2=6.25$, d.f.=1, $P \approx 0.01$ と統計学的に有意差を認めた。

2) 組織型別生存率

組織型別では大細胞癌は1例のみなので除外し、小細胞癌、扁平上皮癌、腺癌の比較を行った

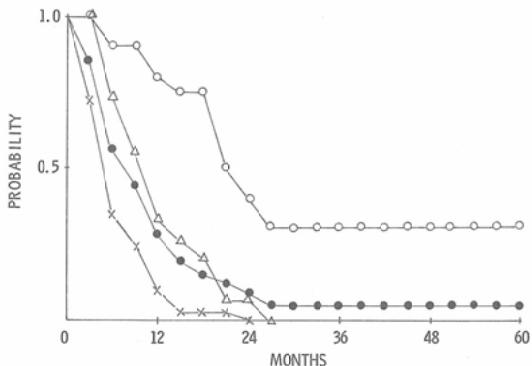


Fig. 1 Actuarial survival by stage of disease

○ Stages I+II (n=10), △ stage III (n=16), × stage IV (n=30) and ● total cases (n=56)

(Fig. 2)。腺癌は1年半以上の生存例はなく、小細胞癌に5年生存者を1例、扁平上皮癌に3年生存者を1例認めた。 χ^2 検定では扁平上皮癌と腺癌では $\chi^2=3.44$, d.f.=1, $P \approx 0.06$, 扁平上皮癌と小細胞癌は $\chi^2=0.01$, d.f.=1, $0.90 < P$, 小細胞癌と腺癌は $\chi^2=1.85$, d.f.=1, $P \approx 0.20$ となる。腺癌は扁平上皮癌、小細胞癌に較べて予後が悪かった。

3) 治療法別生存率

まず全stageについての治療法別の生存率では単独群、単剤併用群、多剤併用群の間に臨床的にはほとんど差を認めなかった(Fig. 3)。 χ^2 検定では単独群と併用群では、 $\chi^2=0.01$, d.f.=1, $0.90 <$

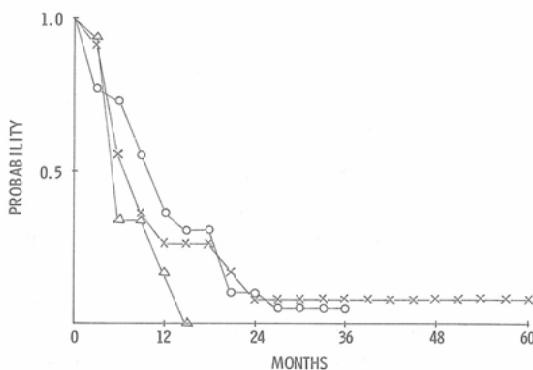


Fig. 2 Actuarial survival by histologic type
○ Squamous cell carcinoma (n=21), △ adenocarcinoma (n=18) and × small cell carcinoma (n=11)

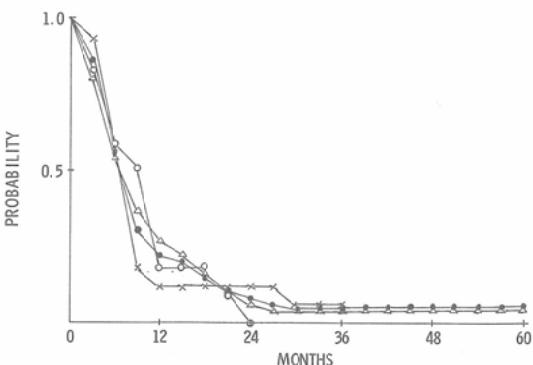


Fig. 3 Actuarial survival by treatment regimen
○ Radiotherapy alone (n=12), ● radiotherapy + chemotherapy (n=44), △ radiotherapy + polychemotherapy (n=28) and × radiotherapy + monochemotherapy (n=16)

P, 単独群と単剤併用群では $X^2=0.05$, d.f.=1, $0.75 < P$, 単独群と多剤併用群では $X^2=0.07$, d.f.=1, $0.50 < P$, 単剤併用群と多剤併用群では $X^2=0.17$, d.f.=1, $0.50 < P$ となり, 臨床上と同様統計学的にも有意差は認められなかった。

次に, 症例の最も多い Stage IVについて検討を行った (Fig. 4). 1年以後は単独群が併用群に較べ良いようである。 X^2 検定を行うと単独群と併

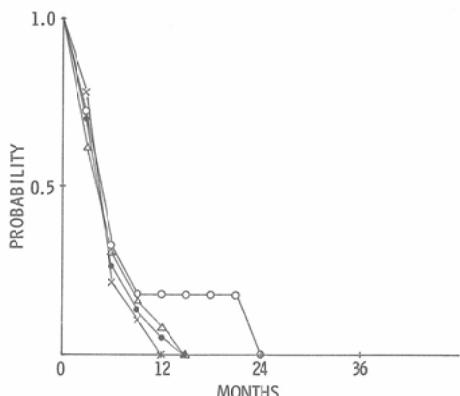


Fig. 4 Actuarial survival in stage IV by treatment regimen

○ Radiotherapy alone ($n=7$), ● radiotherapy+chemotherapy ($n=23$), △ radiotherapy+polychemotherapy ($n=14$), × radiotherapy+monochemotherapy ($n=9$)

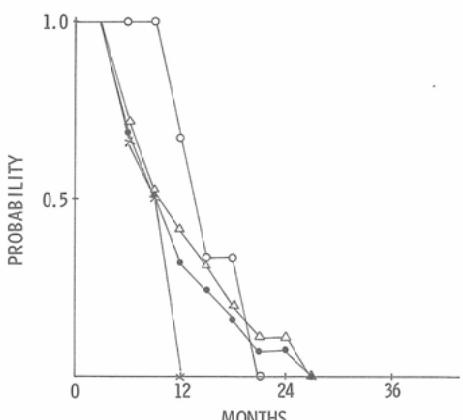


Fig. 5 Actuarial survival in stage III by treatment regimen

○ Radiotherapy alone ($n=3$), ● radiotherapy+chemotherapy ($n=13$), △ radiotherapy+polychemotherapy ($n=10$), × radiotherapy+monochemotherapy ($n=3$)

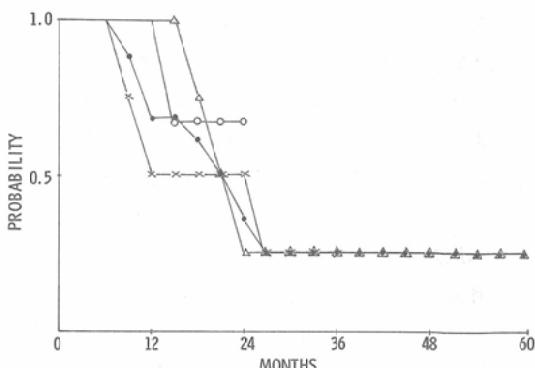


Fig. 6 Actuarial survival in stages I-II by treatment regimen

○ Radiotherapy alone ($n=2$), ● radiotherapy+chemotherapy ($n=8$), △ radiotherapy+polychemotherapy ($n=4$), × radiotherapy+monochemotherapy ($n=4$)

用群では, $X^2=0.33$, d.f.=1, $0.50 < P$, 単独群と多剤併用群では, $X^2=0.12$, d.f.=1, $0.50 < P$, 単独群と単剤併用群では, $X^2=0.17$, d.f.=1, $0.50 < P$, 単剤併用群と多剤併用群では $X^2=0.61$, d.f.=1, $P \approx 0.45$ となる。

次に, Stage IIIで同様の比較を行った (Fig. 5). 臨上には単剤併用群が最も悪くなっている。 X^2 検定でみると単独群と併用群では $X^2=0.06$, d.f.=1, $0.75 < P$, 単独群と多剤併用群では $X^2=0.02$, d.f.=1, $0.75 < P$, 単独群と単剤併用群では $X^2=1.73$, d.f.=1, $P \approx 0.20$, 単剤併用群と多剤併用群では $X^2=1.44$, d.f.=1, $P \approx 0.25$ であった。

Stage I, IIでの治療法別比較では多剤併用群, 単剤併用群に各々1例3年以上の生存例がある (Fig. 6). 各治療群の症例は少ないが, 目立った差はないようである。

4) 副作用

治療法別による副作用を検討すると Table 3 の如くである。白血球減少を3,000以下とすると多剤併用群に多く認められた。血小板減少を70,000以下とすると, 各群ともわずか1例のみで少なかった。肝障害をGOT値, GPT値についてのみ検討すると, 単独群には認められず, 多剤併用群は単剤併用群よりも多く認められた。間質性肺炎については治療終了前後の胸部X線写真を検討し

Table 3 Toxicity by treatment method

Toxicity \ Treatment	Radiation alone 12 cases	Mono- chemotherapy 16 cases	Poly chemotherapy 28 cases	Total 56 cases
Leukopenia <3,000	0 (0)	1 (6)	9 (32)	10 (18)
Thrombocytopenia <70,000	1 (9)	1 (6)	1 (4)	3 (5)
Anorexia	2 (17)	4 (25)	16 (57)	22 (40)
Nausea & vomiting	3 (26)	3 (18)	6 (22)	12 (22)
Liver damage	0 (0)	2 (12)	9 (32)	11 (20)
Interstitial pneumonitis	4 (33)	6 (38)	8 (30)	18 (32)

(): %

たが、各群とも同程度に認められ、平均32%であった。食思不振、嘔気・嘔吐は患者間に程度の差を幾分認めるが、食思不振は多剤併用群が最も多くなっている。単独群と単剤併用群ではあまり差が少ないようである。

V. 考 案

各治療群の患者の選択にあたっては、最初の2年間は併用群は主として多剤併用であったが、臨床上制癌剤の副作用が強く治療効果の改善も期待したほどではないという印象をもったため、その後の2年間は主として単剤併用で治療した。従って、単独群の症例は高齢者、進行症例で制癌剤併用に耐えられない状態の患者が多くなっている。その故各治療群の選択は randomized clinical trial ではなく、多剤併用群と単剤併用群については historical trial と言える。

Stage 別でみた生存率は、I, II 期と III 期と IV 期との間に統計学的有意差を認め Stage が進むにつれて予後が悪かった。我々の I, II 期の5年実測生存率は30%であり、Smart²⁾らの I 期肺癌の22.5%，梅垣³⁾らの I 期，35.3%，II 期10.3%，金田⁴⁾らの I+II 期21.7%，中川⁵⁾らの I 期26.7%，II 期4.5%，後藤⁶⁾らの I 期22%，II 期8%と比べほとんど変わらない。外科的治療による早田⁷⁾の I 期67%，II 期23%に比べ、放射線治療はかなり劣る成績である。

III 期例では我々は5年生存例はなく、諸家^{6,8)}の報告でも5年生存率は2%，6%と低いようである。治療法別では制癌剤が臨床にも統計学上も有効には働いてはいなかった。Stage IV でも制癌

剤の併用が有効であったとの結果は統計学上も得られず、単剤と多剤との差も得られなかった。松浦ら⁸⁾は単剤には BLM, MMC, FT207, CQ など、多剤には FAMT, METT, VEMPなどを用い、制癌剤の併用効果および単剤と多剤との差は無かったと報告し、我々の用いた薬剤と幾分内容が異なるが我々の結果と同じ報告をしている。

そこで併用療法を行い有効であった諸家の報告を検討してみた。単剤併用例の報告では Bergsagel⁹⁾、Thatcher¹⁰⁾らは40～50Gyを4週間に照射し、Cyclophosphamide の大量間歇投与を行うことにより遠隔転移の出現を遅延させ、生存期間の延長をもたらしたとしている。単剤と多剤の併用効果について、酒井¹¹⁾らは放射線に FAMT 療法を併用した群は、放射線療法単独群に比べ、平均生存月数で約4.5ヶ月の延長がみられたとしているが、BLM, MMC, Exなどの単剤併用群では生存期間の延長は認めていない。従って、単剤併用に当たっては放射線との同時併用ではなく、大量間歇投与も考慮すべき投与法と思われる。多剤併用の効果については、一般に未分化癌はその有効性がほぼ認められているが、扁平上皮癌や腺癌についての効果は一定していないようであり、新しい薬剤の開発や、投与法の工夫などに期待したい。

組織別の生存率は腺癌が小細胞癌に比べ悪くなっていたが、吉村¹²⁾らの全国集計によれば腺癌と扁平上皮癌の5年生存率は各々14%と同じで、小細胞癌は5%で最も悪くなっている。従って、我々の少細胞癌の症例数が少なかった事および1

例5年間の長期生存者がいた事がその原因として考えられる。腺癌と扁平上皮癌についても腺癌が極端に悪く($P=0.06$)なっており、腺癌に進行癌が多くあった事が考えられるが、組織分化度などについても、さらに検討が必要であろう。

副作用に関しては白血球減少、食思不振、肝障害は単独群、単剤併用群、多剤併用群と次第に増えており、やはり我々が多剤併用中に副作用が強いという印象を持った通りの結果であったと言える。血小板減少、恶心・嘔吐、間質性肺臓炎については、各治療群間に目立った差は認められなかった。従って、間質性肺臓炎の誘因については、制癌剤の影響は少なく、放射線による影響が強いと言える。

Stage IV の治療法別生存率の検討で併用群の場合1年以後の生存率が単独群に比べ悪い傾向にあったが、我々と同種類の多剤併用を行った古賀ら¹³⁾は50Gy以上照射したIII期の症例で化学療法併用群は放射線療法単独群に比べ6カ月までは良好であったが、1年以上経過するとむしろ不良であり、結果的には制癌剤の併用が生存率の向上に寄与したとはいえないと報告している。また、太田ら¹⁴⁾も1年以後の生存率が併用群では単独群よりも成績が低下してくる傾向を認めている。このことは、制癌剤の使用が制癌効果よりも生体の免疫抑制の方に強く働いたことも考えられ、この点を考慮に入れた治療法の確立が必要と思われた。Bergsagel¹⁵⁾や Thatcher¹⁶⁾らの大量間歇投与法が有効であったことを考えると、長期間の維持療法的な薬剤、生体の免疫能を維持させるための薬剤などの投与が必要となるであろう。このような考え方より、我々の施設では昭和56年以降、系統的に維持療法としての制癌剤投与、免疫療法を入院のみでなく外来でも継続して行っているが、その成績については将来の評価に待ちたい。

VI. 結語

1) 非切除原発性肺癌全症例56例の実測生存率は1年29.3%、2年7.5%、3年3.8%、4年3.8%、5年3.8%であった。

2) Stage 別では Stages I+II, Stage III, Stage IV の生存期間に統計学的有意差を認め、早期症例

の予後が良かった。

3) 組織型別では、腺癌が扁平上皮癌、小細胞癌よりも予後が悪かった。

4) 単剤あるいは多剤併用群が単独群に比べ、生存期間の延長をもたらさなかった。

5) 多剤と単剤併用群の比較でも生存率に差は認められなかった。

6) 副作用は白血球減少、食思不振、肝障害については単独群、単剤併用群、多剤併用群と次第に増加したが、血小板減少、恶心・嘔吐、間質性肺臓炎については各治療群に目立った差は無かった。

7) 制癌剤の併用効果を高めるためには、より有効な制癌剤の開発とともに、生体免疫能を考慮した長期間間歇投与法も一考と思われた。

文 献

- Peto, R., Pike, M.C., Armitage, P., Breslow, N.E., Cox, D.R., Howard, S.V., Mantel, N., Mcpherson, K., Peto, J., Smith, P.G.: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. Br. J. Cancer, 34: 585—612, 1976, 35: 1—19, 1977
- Smart, J.: Can lung cancer be cured by irradiation alone? J.A.M.A., 195: 1034—1035, 1966
- 梅垣洋一郎、砂倉端良、坪井栄孝、北川俊夫:肺癌の放射線療法.癌の臨床, 21: 1229, 1975
- 金田 弘、林繁次郎、浦野宗保:肺癌の原発性部位はその予後を左右する.日本医事新報, 29: 2470, 1971
- 中川英二:肺癌の放射線療法に関する臨床的研究.日本医政会誌, 35: 119, 1975
- 後藤有人、瀬ノ口頼久、豊平 謙:肺癌の治療成績.肺癌, 19: 117—125, 1979
- 早田義博、於保健吉:呼吸器外科.外科診療, 20: 1431—1437, 1978
- 松浦啓一、神宮賢一:放射線治療.臨床成人病, 8: 909—915, 1978
- Bergsagel, D.E., Jenkin, R.D.T., Pringle, J.F., White, D.M., Fetterly, J.C.M., Klassen, D.J. and McDermott, R.S.R.: Lung cancer: Clinical trial of radiotherapy alone vs. radiotherapy plus cyclophosphamide. Cancer, 30: 621—627, 1972
- Thatcher, N., Wagstaff, J., Wilkinson, P., Palmer, M. and Growther, D.: Intermittent high-dose cyclophosphamide with and without

- prednisolone. Cancer, 50 : 1051—1056, 1982
- 11) 酒井邦夫, 西村義孝, 佐藤俊郎, 高橋正康, 斎藤明, 北畠 隆:肺癌に対する放射線と制癌剤の併用療法.癌の臨床, 22 : 238—242, 1976
- 12) 吉村克俊, 山下延男:全男集計よりみた肺癌の治療と予後を左右する因子.肺癌, 22 : 117—125, 1982
- 13) 古賀健治, 高山一雄, 伊東祐治, 野辺奉文, 赤崎郁郎, 大田満夫, 飯田 彰, 植田英彦, 安元公正:原発性肺癌に対する放射線治療成績の検討.癌の臨床, 21 : 1313—1318, 1975
- 14) 太田和雄, 西村 穂, 尾山 淳, 森田皓三, 母里知之, 寛 正兄:肺癌に対する放射線療法と化学療法の合併療法.癌と化学療法, I : 583—594, 1974