

Title	原発性肺癌放射線療法後再発症例の検討
Author(s)	見供, 修; 中島, 信明; 早川, 和重 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1987, 47(11), p. 1502-1507
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17988
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

原発性肺癌放射線治療後再発症例の検討

群馬大学医学部放射線医学教室 (主任：永井輝夫教授)

見供 修 中島 信明 早川 和重 前原 康延
斉藤 吉弘 中山 優子 新部 英男

(昭和62年1月22日受付)

(昭和62年4月20日最終原稿受付)

Prognosis of Radiotherapy for Recurrence of Previously Irradiated Lung Cancer

Osamu Mitomo, Nobuaki Nakajima, Kazushige Hayakawa,
Yasunobu Maehara, Yoshihiro Saitou, Yuuko Nakayama
and Hideo Niibe

Department of Radiology, Gunma University School of Medicine

Research Code No. : 604

Key Words : Lung cancer, Radiotherapy, Recurrences

Seventy-three patients with lung cancer out of 372 who had previously received irradiation suffered local recurrence. Out of these 73 patients, 43 underwent further irradiation therapy and were examined with regard to the usefulness and significance of the treatment.

1) Cumulative five-year survival rates for the patients with local recurrence were 7.3% in irradiated cases and 0% in non-irradiated cases, a statistically significant difference being demonstrated.

2) When the 50% survival period was compared between the irradiated and non-irradiated cases after the diagnosis of recurrence, that for the former was eight months and that for the latter two months, thus demonstrating a clear difference.

3) The group which received a dose of more than 60Gy showed a significantly better prognosis. This result shows that radical treatment with high-dose radiotherapy can bring about long-term survival following the recurrence of lung cancer.

4) The complications of radiotherapy for local disease recurrence included seven cases of hemoptysis and three cases of radiation-induced myelopathy, while only one case of radiation-induced myelopathy was recognized among non-irradiated cases.

The usefulness of irradiation for local recurrence may not always be apparent, since the effectiveness of radiotherapy is dependent on many factors. However, our results indicate that irradiation is of therapeutic significance and a useful for of therapy.

1. はじめに

原発性肺癌は、いまだ難治性ではあるが、放射線治療技術の進歩にともない、長期の生存症例もみられるようになってきている。治療成績の向上は初回治療の成否にあるのはいうまでもないが、

再発をみても再照射にて予後の延長をみた症例も散見される。そこで原発性肺癌放射線治療後の再発症例について、その頻度、初回照射線量、再発までの期間、再照射後の予後、および再照射の得失などについて検討した。

Table 1 Clinical stage and histologic type of previously irradiated lung cancer

Histology	Clinical Stage				Total
	I	II	III	IV	
Epidermoid ca.	18	39	83	56	201
Adeno ca.	9	7	25	42	83
Small cell ca.		1	19	35	55
Large cell ca.		1	11	21	33
Total	27	48	143	154	372

2. 観察対象および方法

1) 初回放射線治療症例について

昭和50年1月から昭和58年12月までに、群馬大学病院放射線科で、初回放射線治療が施行された肺癌患者は450例で、組織型の判明している症例は372例であった (Table 1)。男女別では男300例、女72例であり、年齢構成をみると、29歳から87歳に分布し平均年齢は65.5歳であった。

照射は、ライナック10MV X線装置を用い、原則として前後対向2門で、1回病巣線量は2Gy、週5回均等分割照射法で、総病巣線量60~70Gyを目標とした。

2) 局所再発の診断と照射法

再発の診断は、経過観察中に画像診断で腫瘍陰影が再び増大してきたもの、および喀痰細胞診、気管支鏡生検にて病理組織学的に腫瘍の確認されたものを再発とした。

再発症例の照射方法は、ライナック10MV X線にて、可能な限り小照射野での治療を原則とした。照射線量は60Gyを目標とした。

なお、初回放射線治療および再照射時には原則として化学療法は併用されていない。

予後の調査は昭和60年6月末日にて行い、追跡期間は最短1年6カ月であった。

有意差の検定は、generalised Wilcoxon Testにて行った。

3. 結果

1) 再発および再照射症例数

初回放射線治療にて局所制御がえられ、その後再発を認めた症例は73例で、うち再照射を施行された症例は43例であった。再発症例73例の年

Table 2 Clinical stage and histologic type of locally recurred patients

Histology	Clinical Stage				Total
	I	II	III	IV	
Epidermoid ca.	6	16	21	6	49
Adeno ca.	4	1	2	4	11
Small cell ca.			4	5	9
Large cell ca.			2	2	4
Total	10	17	29	17	73

齢・性分布は初回放射線治療が施行された全体例のそれと、ほぼ同様であった。

再発症例73例の組織型ならびに病期別の内訳は表2のごとく、類表皮癌が67%をしめ、病期別では、初回治療に失敗する頻度の高いIII・IV期症例に比して、I・II期症例が多かった (Table 2)。

なお、局所再発部位への再照射を行わなかった30例は、全身状態が悪く再治療が困難であったもの、患者の主症状が転移によるものなどで、あえて局所再発部位への放射線治療を施行しなかった症例であった。

2) 再発までの期間

初回照射終了後から再発までの期間をみると再発全症例での平均月数は12カ月 (3カ月から53カ月)であったが、再照射群と非再照射群とに分けてみると、再照射群では3~53カ月 (平均14カ月)、非再照射群では3~34カ月 (平均8カ月)であった。

初回線量を60Gy未満と60Gy以上とに分けて再発までの期間をみると (Fig. 1)、60Gy未満群では3カ月ないし19カ月に分布し、60Gy以上群では3カ月から53カ月にみられ、平均月数ではおのおの7カ月、13カ月で両者には有意の差がみられた。

3) 再発症例の予後

再発症例の初回照射後の生存月数を再照射群と非再照射群とに分けて、Kaplan-Meier法にて検討すると (Fig. 2)、再照射群、非再照射群の累積生存率は各々1年77%、33%、3年20%、7%、5年7%、0%であり、再照射群に予後の延長が認められた ($p < 0.01$)。再発が確認されてからの

Table 3 Complications of recurrent cases

No.	initial total doses (Gy)	intervals to retreatment (Mo.)	total doses (Gy)	onset of complications (Mo.)	complications
1	60	14	32	0	myelopathy*1
2	70	14	30	2	myelopathy
3	60	55	30	0	myelopathy*1
4	70	13	68	8	hemoptysis
5	70	6	4	0	hemoptysis*2
6	70	19	42	5	hemoptysis
7	70	9	60	11	hemoptysis
8	80	22	50	2	hemoptysis*3
9	70	19	60	4	hemoptysis
10	70	37	40	3	hemoptysis
11	70	—	—	—	myelopathy

*1 Complications were probably due to the initial irradiation
 *2 Hemoptysis was considered to be induced by invasion of the tumor
 *3 Tumor cells were microscopically demonstrated in the recurrent areas on the autopsy

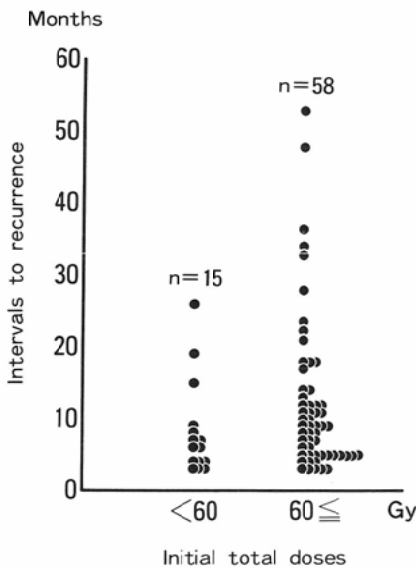


Fig. 1 Intervals to recurrence and initially received total doses

予後を比較しても、照射群の予後が有意に優れていた (Fig. 3) ($p < 0.01$).

再発後も54カ月生存している症例は、79歳の男性で、組織型は類表皮癌で病期はII期であり、現在もなお生存中である。

4) 再照射線量別の予後

再照射線量が60Gy以上の群と60Gy未満の群

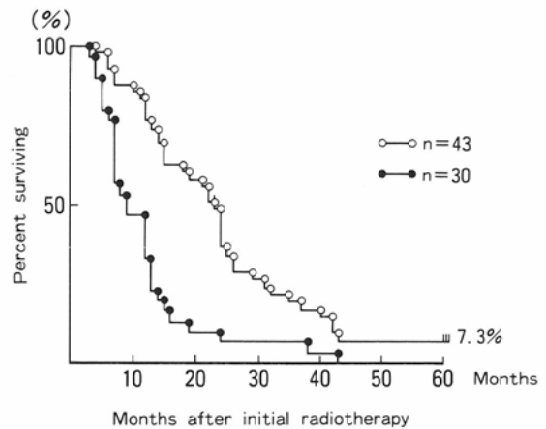


Fig. 2 Cumulative survival of irradiated group (○—○) and non-irradiated group (●—●) of recurrent patients after initial radiotherapy ($p < 0.01$)

とに分けてみると (Fig. 4), 60Gy以上群の1年、3年累積生存率は39%、19%であるのに対して、60Gy未満群では1年累積生存率は13%で、2年を越えて生存し得た症例はなく、60Gy以上照射群に予後の延長が認められた ($p < 0.01$).

5) 再発までの期間とその予後

再発までの期間を1年未満と一年以上の2群において予後を比較したのが Fig. 5で、両者間の予後に有意の差は認められなかった。

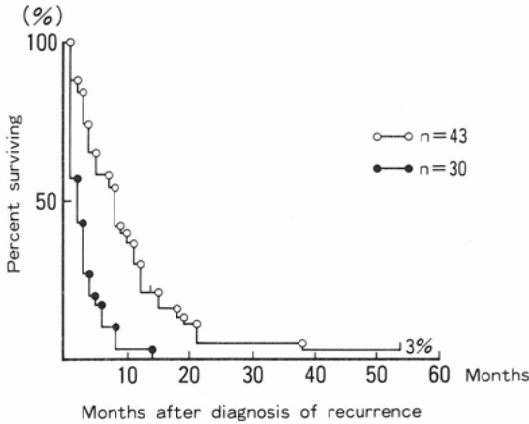


Fig. 3 Cumulative survival of irradiated group (○—○) and non-irradiated group (●—●) after diagnosis of recurrence ($p < 0.01$)

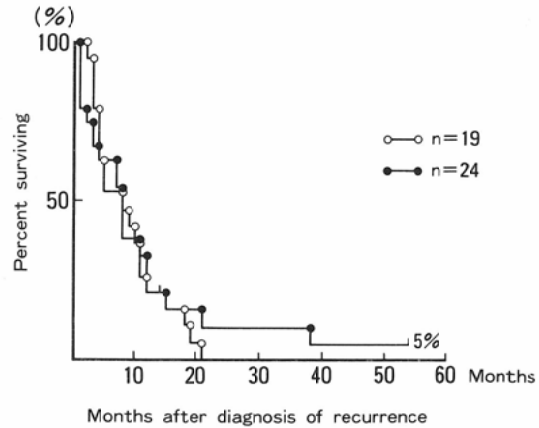


Fig. 5 Cumulative survival of long interval group (more than one year to recurrence, ○—○) and short interval group (less than one year to recurrence, ●—●) of recurred patients

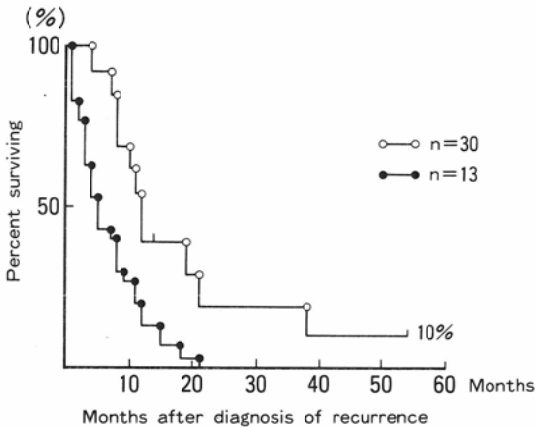


Fig. 4 Cumulative survival of high-dose group (≥ 60 Gy, ○—○) and low-dose group (< 60 Gy, ●—●) after diagnosis of recurrence ($p < 0.01$)

6) 再発例の死因

再照射した症例の死因および経過を観察すると、放射線障害と思われる症例は45例中10例22%にみられたが、再発非照射例では1例の放射線脊髄症による障害死がみられたにすぎなかった。

4. 考 察

癌の治癒は、局所制御の成否にかかっているが、たとえ局所再発しても、遠隔転移がなければ、再治療によって長期生存を期待することができる。

放射線治療後の局所再発率は、諸家の報告^{1)~8)}では20~50%と幅があるが、われわれの症例では、

全症例の20%であった。これらの数字を比較するには、再発の診断、定義を一定にすることが必要である。いずれにせよ、初回治療で局所制御率をより高めることが、肺癌の治癒率向上には必要である。しかし、局所制御率を向上させるために、総線量を大にするのにも限度があり、当科の治療成績の分析では、60~70Gyが至適線量域と考えられる^{9)~14)}。

放射線治療後の再発までの期間に関して、臨床的に認知できたのは、われわれの症例では3カ月であったが、術前照射例を検討した下里¹⁵⁾は、50 Gy 以上照射した症例に15日後にすでに再増殖例を認めており、再発はかなり早期から生じていると考えられる。臨床的に再発が発見されるのは、治療後1年以内が大部分を占め、中川²⁾は2年、Eisert ら¹⁶⁾は15カ月を非再発の一応の目安としている。われわれの症例では、3年以内に96%が再発しており、3年みれば非再発としてよいと考えている。

組織型別では、再照射群では類表皮癌の割合が高くなっていた。これは、局所にとどまる傾向の強い類表皮癌の性格を反映したものと考えられる。

再発症例を局所に再照射有無で予後と比較すると、再照射群は非再照射群に対して有意に予後の

延長がみられたが、これは、両群間の背景因子の差異に依存するところが大きであると考えられた。再照射線量をどうするかは問題のあるところであるが、予後を比較すると、60Gy以上に予後の延長がみられ、再照射であっても60Gy以上照射することが望ましいものと考えられた。しかし、当然のことながら、再照射症例では放射線障害死が22%とかなり多くみられた。Perezら¹⁷⁾の報告でも高度な障害は5~10%、中等度なものは35%とされている。これらの例は、患者の予後に緊急かつ密接に関わる腫瘍からの出血や気道閉塞のため、障害を覚悟して局所の制御を目的に照射せざるをえなかった症例が多く、障害の発生は予後の改善の結果であって、再照射は評価に値するものと考えている。

再照射の方法は、初回治療とおのずと異なり、再発部位に可能な限り絞り、正常組織、宿主への影響が最小となるよう配慮した照射法をとるべきである。しかし、腫瘍の浸潤範囲、程度、年齢、性別、栄養状態、薬剤の併用、個体差、などの諸因子が複雑に関連して放射線障害の発症とむすびつくため、事前に障害の発症やその程度を予測することは、必ずしも容易ではないが、利益と損失を天秤にかけて、わずかであってもUSEFUL LIFEの延長に寄与しうると判断できた場合には、ためらうことなく、再照射に踏み切ってよいと考えている。

今後のこととしては、正常組織の放射線防護剤や修復促進剤が開発されることを期待してやまない。

5. まとめ

原発性肺癌372症例の放射線治療後の局所再発73症例を対象として、再照射の得失と意義について検討した。なお、再照射したのは43症例であった。

1) 初回放射線治療からの5年生存率は、再照射例で7.3%、非再照射例では0%であり、両者間には推計学的に有意差が認められた。

2) 再発と診断をした時点からの50%生存月数は照射群は8カ月、非照射群は2カ月で有意差がみとめられた。

3) 再照射線量別の比較では、60Gy以上群が有意に予後良好であった。このことは、再発症例であっても、治療線量を照射するのが望ましいことを示唆している。

4) 放射線障害の発症は、非再照射群では放射線脊髄症が1例認められたにすぎないが、再照射群では咯血7例、放射線脊髄症3例が認められ障害の頻度は高かった。

両群間の背景因子には差異があり、これらの結果のみから、再照射が有益であると即断することは危険であるが、再発症例の治療法には、今日のところ決定的なものはなく、少なくとも再照射法が有力な治療法の一つであるとは言えよう。

本論文の要旨は第26回日本肺癌学会総会(1985年、仙台)において発表した。

文 献

- 1) Rissanen PM, Tikka U, Holsti LR: Autopsy findings in lung cancer treated with megavoltage radiotherapy. *Acta Radiol* 7: 433-442, 1968
- 2) 弥富晃一, 加藤敏郎, 小池脩夫, 他: 原発性肺癌照射後再発症例の検討, *肺癌*, 12: 73-79, 1972
- 3) 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
- 4) Salazar OM, Rubin P, Brown JE, et al: The assessment of tumor response to irradiation of lung cancer: Continuous versus split-course regimens. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1: 1107-1118, 1976
- 5) Perez CA, Stanley K, Rubin P, and the Radiation Therapy Oncology Group: Patterns of tumor recurrence after definitive irradiation for inoperable non-oat cell carcinoma of the lung. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 6: 987-994, 1980
- 6) Hilaris BS, Martini N, Nori D, et al: The place of radiotherapy in the treatment of lung cancer. *World J Surg* 5: 675-679, 1981
- 7) Green N, Melbye RW: Lung cancer: Retreatment of local recurrence after definitive irradiation. *Cancer* 49: 865-868, 1982
- 8) Perez CA, Stanley KS, Grundy G, et al: Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung. Report by the radiation therapy oncology group. *Cancer* 50: 1091-1099, 1982

- 9) 新部英男：臨床腫瘍学—放射線病理学的立場から。1版(永井輝夫編)，103—113，1981，講談社，東京
- 10) 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，日癌治会誌，18：1821—1830，1983
- 11) 新部英男，中島信明，前原康延，他：放射線療法，内科，52：521—535，1984
- 12) 新部英男，三橋紀夫，伊藤 潤，他：悪性腫瘍治療における放射線療法の寄与。1.放射線単独療法，北関東医，34：257—265，1984
- 13) 中島信明，前原康延，早川和重，他：肺類表皮癌の放射線治療による長期生存例の予後解析。放治システム研究，2：101—106，1985
- 14) 新部英男，中島信明，早川和重：肺癌の診療—最近の進歩—放射線療法，診断と治療，75：984—988，1987
- 15) Shimosato Y： Histopathological studies on irradiated lung tumors. GANN 55：521—535，1964
- 16) Eisert DR, Cox JD, Komaki R： Irradiation for bronchial carcinoma： Reasons for failure I. Analysis of local control as a function of dose, time, and fractionation. Cancer 37：2665—2670，1976
- 17) Perez CA, Stanley K, Rubin P, 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. Preliminary report by the radiation therapy oncology group. Cancer 45：433—442，1980