

Title	原発性非小細胞肺癌に対するBAI併用放射線治療成績-104例の検討-
Author(s)	宮路, 紀昭; 小山, 隆夫; 内山, 典明 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1991, 51(3), p. 270-281
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19258
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

原発性非小細胞肺癌に対する BAI 併用放射線治療成績

—104例の検討—

鹿児島大学医学部放射線医学教室（主任：篠原慎治教授）

宮路 紀昭 小山 隆夫 内山 典明 小林 尚志

伊東 祐治 赤崎 郁郎 篠原 慎治

放射線科田之畑クリニック

田 之 畑 修 朔

（平成2年10月26日受付特別掲載）

（平成3年1月9日最終原稿受付）

Results of Radiotherapy Combined with BAI for Non-Small Cell Lung Cancer

—Analysis of 104 Cases—

Noriaki Miyaji, Takao Oyama, Noriaki Uchiyama, Hisashi Kobayashi, Yuji Ito,

Ikuro Akazaki, Shinji Shinohara and Shusaku Tanohata*

Department of Radiology, Kagoshima University, School of Medicine

*Tanohata Clinic of Radiology

Research Code No. : 604

Key Words : Non-small cell lung cancer,
Bronchial artery infusion, Radiotherapy

Results of 104 cases of non-small cell lung cancer (NSCLC) treated by radiotherapy combined with BAI (bronchial artery infusion) were analyzed retrospectively. In 104 cases (84 males and 20 females), 14 cases of stage I, 10 of stage II, 33 of stage IIIA, 29 of stage IIIB and 18 cases of stage IV were included.

Overall cumulative survival rate was 11.4% and 50% survival time was 12 months. On PS (performance status), 50% survival time was 1 year and 3 months for both PS 0 and PS 1, 8 months for PS 2 and 2 year for PS 3 (n=3), respectively.

On stage, 50% survival time was 3 year and 4 months for stage I, 1 year and 2 months for stage II, 12 months for stage IIIA, 11 months for stage IIIB and 8 months for stage IV.

There was no significant difference of survival rate between squamous cell carcinoma (n=41) and adenocarcinoma (n=43).

On anticancer agents used for BAI, CDDP group (n=68) showed better significant 2-year survival rate than that of MMC and/or ADR group (n=36).

Response rate (CR + PR) was 85% (75/88) by radiotherapy with BAI, and 10 cases of CR were obtained.

Among 27 cases of 2-year survivors, 21 cases of responders (CR + PR) were included and 4 cases of them showed CR.

On these results, radiotherapy combined with BAI seemed to contribute to improve long-term treatment results of NSCLC by higher response rate with the progress of anticancer agent used for BAI.

はじめに

原発性肺癌は、近年急激に増加しつつある¹⁾²⁾。それらのうちでも、原発性非小細胞肺癌 (Non-Small Cell Lung Cancer 以下 NSCLC) は発見時すでに、III期、IV期の進行例であるものが3分の2近くを占め³⁾それらの治療では、放射線治療及び、化学療法が主体となる。特に、NSCLC では、予後の改善には局所制御の改善が重要であるが、小細胞肺癌と比べてCDDPの出現以後の化学療法の進歩にもかかわらず依然としてその奏効率は低く、またそのCR率は極めて低い。当科では、早くからNSCLCの局所制御の向上を企図して、気管支動脈内注入療法 (Bronchial artery infusion 以下 BAI) 併用放射線治療法を行ってきており、これまでもその一次効果を中心に報告してきた^{4)~8)}。BAIは術前の併用の報告が中心で、BAI併用放射線治療の遠隔成績の報告は殆ど認められない。今回われわれは、BAI併用放射線治療 (総線量40Gy以上)を実施し得たNSCLC 104例の遠隔成績を中心に検討を行ったので、若干の文献的考察を加えて報告する。

対象および方法 (Table 1)

1) 症例の内訳

1979年1月より1988年5月までの間に鹿児島大学放射線科および関連病院にて初回治療としてBAIを実施した120例中総線量が40Gy以上の放射線治療を実施し得たNSCLCの104例について検討した。予後の判明率は、99%であり、1例の観察打ち切り例がある。最長経過観察期間は、9年8カ月で、最短7カ月であり1988年末時点での予後で判定した。

対象症例の年齢は、41歳から80歳で平均65歳、男性80例、女性24例であった (Fig. 1)。

原発巣の部位は下葉が38例と最も多く、上葉が29例と次ぎ、左右別では、右肺が59例、左肺45例であった。

PS (Performance Status) は、0と1とが81例と78%を占め、PS4の症例は無かった。PS2が、20例 (19%) で、PS3は3例のみであった。

Stage別では、1987年のUICCの新TNM分類に従ったが、IIIA期とIIIB期が、それぞれ33例と

Table 1 Patient characteristics of NSCLC* treated by radiotherapy with BAI** (Rad. Dose \geq 40Gy)

No. of Case	104 Cases
Age (y)	41-80 (Mean 65)
Sex	
Male	84
Female	20
Location	
Upper Lobe	29
Middle Lobe	14
Lower Lobe	38
Hilum	23
Right Lung	59
Left Lung	45
Performance Status (PS)	
0	37 (36%)
1	44 (42%)
2	20 (19%)
3	3 (3%)
Stage (UICC 1987)	
I	14 (13%)
II	10 (10%)
IIIA	33 (32%)
IIIB	29 (28%)
IV	18 (17%)
Histology	
Squamous Cell Ca.	41
Adenoca.	43
Large Cell Ca.	9
Not verified	11
Anticancer agent for BAI	
CDDP	62
CDDP+MMC+ADR	6
MMC	21
ADR	5
MMC+ADR	10
Radiotherapy	
Total Dose	40-76Gy (Mean 60)
Field Size	49-324cm ² (Mean 105)

NSCLC*: Non-Small Cell Lung Cancer

BAI** : Bronchial Artery Infusion

29例の合計62例と全体の60%を占めており、IV期も18例 (17%) で、III期、IV期で77%であった。

組織型は、扁平上皮癌と腺癌はほぼ同数であり、それぞれ41例と43例で、組織型が確定し得ず細胞診のみのもの8例、X線学的にNSCLCと診断した例が3例含まれている。

X線学的にNSCLCとして扱った症例は、臨床

経過からも NSCLC として問題ないと考えられ、頻回の組織確定のための検査は、高年齢、病変部位、感染合併などで困難であった。

2) BAI (Bronchial Artery Infusion)

BAI は、経皮的に Seldinger 法にて、気管支動脈内へカテーテルの先端をウェッジさせて実施した⁵⁾⁶⁾。

BAI に用いた薬剤は、単独では CDDP が最も多く 62 例で、MMC が 21 例、ADR が 5 例、他の 16 例は 2 剤以上の多剤併用で BAI がなされた。

薬剤の投与量は、CDDP が 50mg~200mg(平均 109mg)、MMC 10mg~24mg(平均 17mg)、ADR 10mg~30mg(平均 23mg) であった。

3) 放射線治療

放射線治療には、Linac 10MV X 線を用い、一

回線量 1.8~2.0Gy、週 5 回の均等分割照射が行われた。I 期、II 期、IV 期の 1 例ずつ 3 例で不均等分割照射がなされた。病変部を十分含む中等度の照射野で、前後対向 2 門にて治療を開始し、症例によっては、40~50Gy で縦隔を外し、照射野を縮小した。総線量は、40~76Gy で、平均 60Gy であった。照射野の大きさは、49~324cm² で、平均 104cm² であった。

4) 検討項目と検討方法

全体の生存率、PS 別、病期別、組織型別、使用動注薬剤別及び奏効群、非奏効群別の生存率を検討し、さらに 2 年生存率、副作用についても検討した。

生存率は、Kaplan-Meier 法にて算出し、2 群間の有意差の検定には、logrank test を用いた。

結 果

BAI 併用放射線治療施行例 104 例の全体の累積 5 年生存率は 11.4% であった。また 50% 生存期間は 12 カ月であった (Fig. 2)。

PS 毎の累積生存率を Fig. 3 に示したが、PS3 が 3 例と少数である。PS0 の 37 例の 50% 生存期間は、1 年 3 カ月、PS1 の 44 例で 1 年 3 カ月、PS2 の 20 例では、8 カ月と PS が進む程、予後が不良となる傾向が見られたが、PS0、1、2 の 3 群間での有意差は認められなかった。3 例のみの PS3 の群は

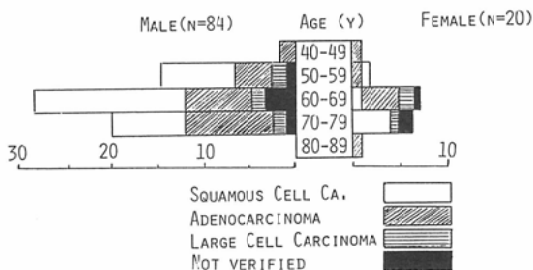


Fig. 1 Age Distribution of NSCLC treated by radiotherapy with BAI

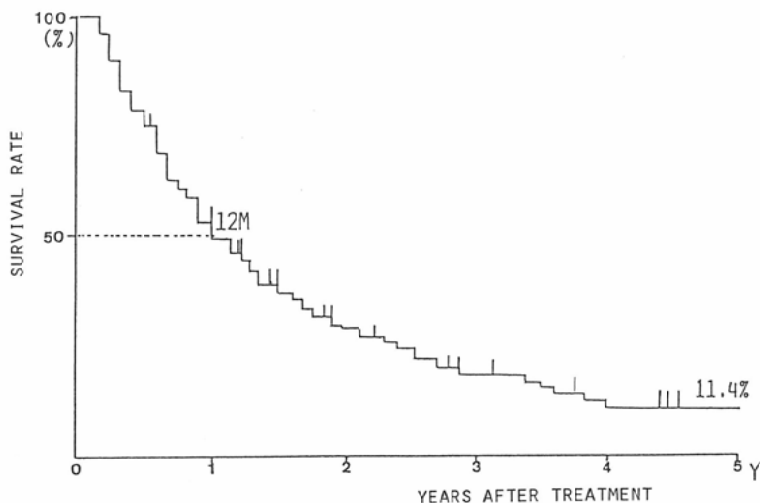


Fig. 2 Cumulative survival curve of NSCLC treated with radiotherapy+BAI (n=104)

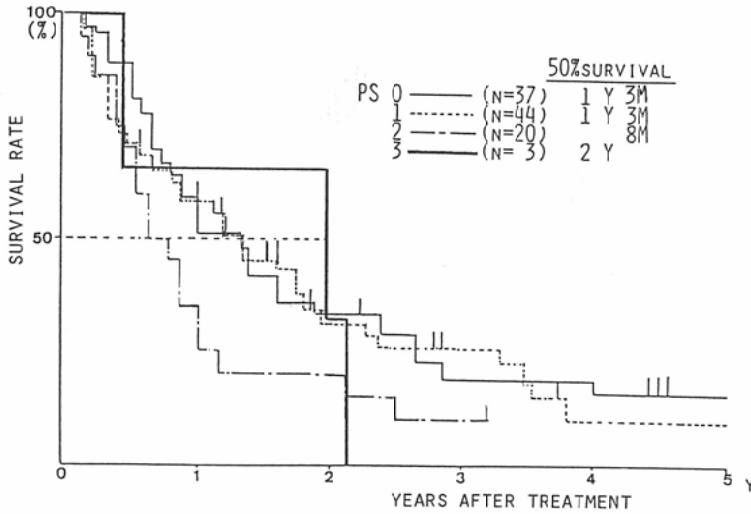


Fig. 3 Cumulative survival curve of NSCLC treated with radiotherapy + BAI by performance status (PS)

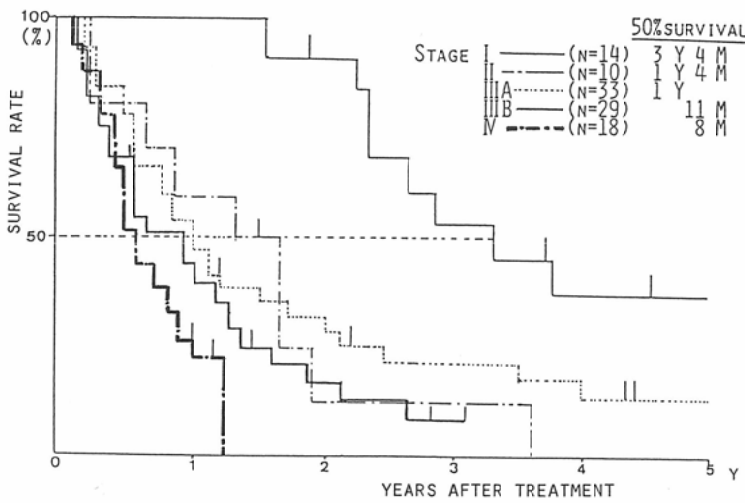


Fig. 4 Cumulative survival curve of NSCLC treated by radiotherapy with BAI by stage

3例中2例が2年生存例であり、50%生存期間は2年と比較的長期であった。Stage別の累積生存率は、50%生存期間ではI期で3年4カ月、II期で1年4カ月で、IIIA期12カ月、IIIB期11カ月であり、IV期では8カ月であった。累積5年生存率はI期37.1%、II期0%、IIIA期13.5%、IV期0%であり、最長3年1カ月経過のIIIB期では3年生存率が8.5%であった (Fig. 4)

組織型別の累積生存率は Fig. 5 の如くであり、

50%生存期間で扁平上皮癌が1年2カ月、腺癌1年1カ月であった。大細胞癌では50%生存期間は症例数が9例と少ないが、7カ月であった。扁平上皮癌と腺癌では、予後に差がなかったが、病期の内訳をみると、腺癌には8例のI期症例があり、扁平上皮癌にはI期が1例のみで、背景因子に差が見られた。

BAIの使用薬剤別の生存率の比較を行った (Fig. 6)。CDDP単独およびCDDPとの多剤併用

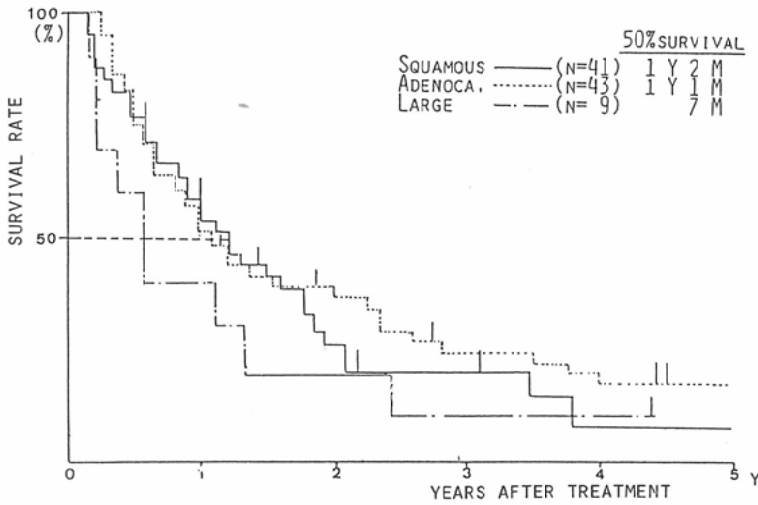


Fig. 5 Cumulative survival curve of NSCLC treated with radiotherapy + BAI by histology

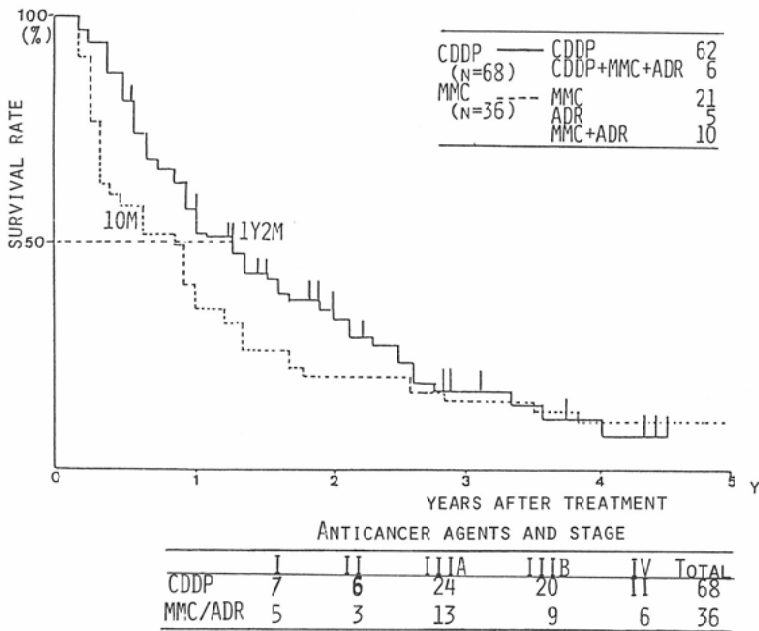
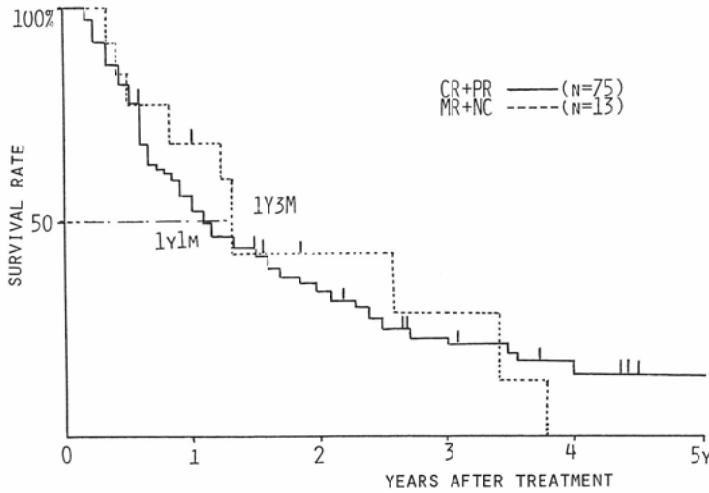


Fig. 6 Cumulative survival curve of NSCLC treated by radiotherapy + BAI by anticancer agent

の動注群と、CDDPを用いないMMC単独、ADR単独および、両者併用の動注群の2群間で比較したが、2年生存率は有意にCDDP群の方が良好であった。1981年より、積極的にCDDPをBAIに用いてきたが、遠隔成績について、MMC主体の

BAIと比較して改善が得られるものの、3年目、4年目では、MMC、ADR群と差がなくなっている。しかしCDDP群は、生存中で観察途中の症例が有り、さらに2年以降の予後の改善も期待される。



STAGE & RESPONSE (N=88)						
	I	II	IIIA	IIIB	IV	TOTAL
CR+PR	7	9	29	22	8	75
MR+NC	4	0	2	3	4	13

Fig. 7 Cumulative survival curve of NSCLC treated by radiotherapy with BAI by response (n=88)

腫瘍縮小効果を、X線学的に治療前後で対比し得た評価可能症例は88例であった。奏効率をTable 2に示したが、Stage別では、II期の9例中2例はCRで、全例がCR+PRの奏効を示し、IIIA期の31例では29例(94%)が、CR+PRの奏効を示したが、うち3例はCRであった。

組織型別では、扁平上皮癌が最も奏効率は高く91%で、CR例も6例と最も多かった。腺癌は81%の奏効率で、CR例を4例含み、大細胞癌では、奏効率は87%でCR例は認められなかった。

総線量別の奏効率をしてみると、60~69Gyで最も奏効率は高く87%で、CR例が7例認められた。総線量が70Gy以上に増加しても、奏効率は向上せず、また50Gy未満では、80%の奏効率であった。全体では、88例中75例(85%)がCR+PRの奏効を示した。

奏効群と、非奏効群との間での予後の比較では、Fig. 7の如く、累積生存率では差が無く、50%生存期間は、CR+PR群で1年1カ月であり、MR+NC群で1年3カ月であった。背景因子としては、症例数の差が大きいだが、MR+NC群でI期が、13例中4例(30%)と多かった。

Table 2 Tumor response on X-ray film in evaluable cases (n=88)

Response by Stage						
Stage	CR	PR	MR	NC	Total	RR*
I	2	5	3	1	11	(64%)
II	2	7	0	0	9	(100%)
IIIA	3	26	2	0	31	(94%)
IIIB	3	19	1	2	25	(88%)
IV	0	8	2	2	12	(67%)
Total	10	65	8	5	88	(85%)

Response by Histology						
Histology	CR	PR	MR	NC	Total	RR*
Squamous	6	27	2	1	36	(91%)
Adenoca.	4	26	5	2	37	(81%)
Large Cell	0	7	0	1	8	(87%)
Not verified	0	5	1	1	7	(71%)
Total	10	65	8	5	88	(85%)

Response by Radiation Dose						
Dose (Gy)	CR	PR	MR	NC	Total	RR*
40-49	1	3	1	0	5	(80%)
50-59	1	16	2	2	21	(81%)
60-69	7	34	3	3	47	(87%)
70-76	1	12	2	0	15	(87%)
Total	10	65	8	5	88	(85%)

*Response Rate (CR+PR)=75/88 (85%)

Table 3 List of two-year survivors of NSCLC treated by radiotherapy with BAI

Age	Sex	T	N	M	Stage	Histology	BAI	Dose (Gy)	Response	Prognosis
76	M	2	0	0	I	ADE	CDDP	50	PR	2Y 3M Dead
63	M	2	0	0	I	ADE	MMC	60	PR	5Y 8M Dead
80	F	2	0	0	I	ADE	CDDP	60	PR	2Y 4M Dead
67	F	1	0	0	I	ADE	CDDP	70	PR	2Y 4M Dead
54	F	2	0	0	I	ADE	CDDP	50	MR	3Y 4M Dead
76	M	2	0	0	I	SQ.	ADR	60	MR	3Y10M Dead
78	F	2	0	0	I	(-)	CDDP	74	PR	2Y 7M Dead
75	F	2	0	0	I	ADE	CDDP	68	CR	4Y 6M Alive
70	M	2	0	0	I	ADE	MMC+ADR	60	CR	8Y Alive
75	F	1	0	0	I	ADE	MMC+ADR	45	NE	2Y10M Dead
65	M	2	0	0	I	(-)	ADR	70	NE	9Y 8M Alive
76	M	2	0	0	I	Ca.	CDDP	60	PR	3Y 9M Alive
79	M	1	1	0	II	ADE	CDDP	62	PR	3Y 7M Dead
73	M	1	2	0	IIIA	LRG	CDDP	60	PR	2Y 5M Dead
78	F	3	1	0	IIIA	ADE	CDDP	64	PR	2Y Dead
63	M	3	2	0	IIIA	SQ.	ADR	60	PR	3Y 6M Dead
66	M	3	2	0	IIIA	ADE	CDDP	60	PR	4Y 5M Alive
68	F	2	2	0	IIIA	LRG	CDDP	70	PR	4Y 4M Alive
58	M	3	2	0	IIIA	SQ.	CDDP	54	PR	2Y 1M Dead
75	M	2	2	0	IIIA	ADE	CDDP	72	PR	4Y Dead
50	M	3	0	0	IIIA	SQ.	MMC	68	PR	5Y 1M Dead
58	M	3	2	0	IIIA	ADE	CDDP	70	NE	2Y 9M Alive
69	M	3	2	0	IIIA	SQ.	CDDP	62	CR	2Y 2M Alive
78	M	2	3	0	IIIB	SQ.	CDDP	66	PR	3Y 1M Alive
67	F	4	3	0	IIIB	ADE	MMC+ADR	50	PR	2Y 7M Dead
65	M	3	3	0	IIIB	(-)	CDDP	60	CR	2Y10M Alive
58	M	3	3	0	IIIB	SQ.	CDDP	60	NE	2Y 1M Dead

ADE.: Adenocarcinoma, SQ.: Squamous Cell Carcinoma, Ca.: Carcinoma by Cytology
 LRG.: Large Cell Carcinoma, (-): No Pathological Diagnosis, NE: Not Evaluable

2年生存例について見てみると、Table 3の如く27例(26%)の2年生存例を認め、年齢は54歳から80歳で平均69歳、男性18例、女性9例、Stageは、I期が12例、IIIA期が10例であり、IIIB期が4例であった。III期で14例(52%)を占めていた。5年生存例が4例あり、うち3例はI期症例で、1例はIIIA期症例であった。組織型は、腺癌が14例であり扁平上皮癌は7例であった。BAI使用薬剤については、CDDPが19例、MMC、ADRが8例で、平均総線量は、61.6Gy、評価可能症例23例中21例(91%)はCR+PRの奏効例で、4例のCR例があった。

BAI併用放射線治療に伴う副作用として、放射線肺炎について見てみるとTable 4の如く臨床的に確認された例が15例(14%)であった。15例中5例が重篤な状態となり、予後不良であった。

Table 4 Radiation pneumonitis after radiotherapy with BAI (n=15)

No. of Cases	15 Cases
Sex Male	13
Female	2
Age	56-78y (Mean 68y)
Radiation Dose	52-70Gy (Mean 62Gy)
Anticancer Drug for BAI	
CDDP	10
MMC	5
Interval between the onset of pneumonitis and the end of radiotherapy	
0-7 days	11
8 days-1 month	3
1-2 months	1
Prognosis	
cure	10
fatal	5

投与薬剤はCDDPが10例で、MMCが5例であり、平均投与量はCDDPでは平均150mgで、MMCが17mgであった。BAIと、放射線治療開始までの期間は、22日間から最長55日間で平均30日間であった。

考 察

近年わが国の原発性肺癌は増加の一途をたどっており、この早期発見、治療は重要な課題であるが、これらのうち大半は、Ⅲ期、Ⅳ期の進行例で発見されているのが実状であり、自験例でもⅢ期とⅣ期で77%を占めていた。

非小細胞肺癌(以下NSCLC)では、外科的に切除不能例では、放射線治療および化学療法の果たす役割が大きい。しかし、小細胞肺癌と異なり、化学療法のみではCR例は殆ど得られず、局所制御の向上においては、放射線治療との併用の意義は大きい。

NSCLCの放射線治療の成績は、文献的には5年生存率は不良であり、10%以下の報告が多く^{9)~19)}、Coxら²⁰⁾の11%、木村ら²¹⁾の16%といった10%以上の報告も認められるものの、その予後は依然極めて不良である。また、最近の全国肺癌患者登録(昭和63年)²²⁾にても851例の対射線単独治療の報告でも3.4%の5年生存率であり、病期もⅢ期、Ⅳ期が706/851(83%)を占めていた。

われわれは、これまでもNSCLCの局所制御をより向上させ、その予後の改善をはかる目的で、気管支動脈内注入療法(BAI)を放射線治療開始前に導入化学療法として実施してきており、主としてその1次効果を中心に、既に、園田⁵⁾、矢野⁶⁾、Uchiyamaら⁷⁾が報告してきた。

BAIは、1964年Viamonte²³⁾の気管支動脈造影の報告から始まり、その後抗癌剤動注療法へと発展し、多数の報告がなされてきている^{24)~34)}。しかし、BAIは術前のadjuvant療法としてその有用性が確認されているものの^{26)~28)}、BAI併用放射線治療のNSCLCでの遠隔成績に関する報告は殆ど無いようであり²⁹⁾³⁴⁾、またNSCLCの100例以上での遠隔成績の報告は認められない。

BAIは、動脈内投与であることから、薬剤の全量が心拍量の1~2%の気管支動脈内に投与さ

れ、高濃度での薬剤の投与が可能と考えられる³⁵⁾。

また、矢野ら⁶⁾は、全身的な副作用の軽減の目的で、動注されたCDDPに対して、末梢でこれを中和するSTS(チオ硫酸ナトリウム)の投与を行う2チャンネル療法を報告しており、このような工夫での副作用軽減の可能性もある。

Coxら³⁶⁾の報告の如く、NSCLCでは、その高い局所再発から局所制御の得られないものは予後が不良であり、局所の治癒ないし長期の制御が得られれば、その予後の改善が期待されることからBAIは局所制御向上の一助となることが考えられる。他にも予後因子としては、PS、組織型、病期、体重減少、腫瘍の大きさ等があるが^{37)~40)}、BAIはPSの不良な例には実施困難であり、PS不良例との差は比較し得なかった。

NSCLCの放射線治療の対象となる症例は、前述の如く、Ⅲ期、Ⅳ期の進行例が大半であり、自験例でも、Ⅲ期、Ⅳ期が77%を占めていた。

I期については、40%近い5年生存率が得られ、合併症、手術拒否その他で、根治的な放射線治療となった早期例では、治癒切除後の予後60%⁴¹⁾には及ばないが、比較的良好な成績であり、自然経過が20%程度²²⁾とされており、治療法としてBAI併用放射線治療の有用性は明らかであろう。しかし、全体の5年生存率からは、11.4%と著しい改善は得られず、奏効率は高いものの、治癒につながるCR率は高くないことから、長期の予後の改善にはつながっていない。

1987年の新TNM分類でのⅢ期の亜分類で、IIIA期と、IIIB期の提唱がなされ、この新しい分類で、予後をみてみたが、有意ではないものの、IIIA期が50%生存期間および、3年生存率でもIIIB期より良好な成績であり、また、2年生存率においても、Ⅲ期14例中、10例はIIIA期で、IIIB期は少なく4例という自験例からもその妥当性が示唆された。

BAI使用薬剤であるが、NSCLCへの有効な薬剤は少なく、単剤で15%以上の奏効率を有する抗癌剤は、MMC、CDDP、VDS、IFX等に限られる。以前は、MMCが動注の薬剤として単剤で盛んに用いられて、その効果が報告されてきたが^{25)~31)}、

現在ではCDDP中心のBAIが行われている^{32)~34)}。NSCLCの化学療法剤として、1970年代後半にCDDPが臨床に応用され、われわれも1981年より、CDDPを応用しはじめた。

われわれは、今回の検討で、BAI使用薬剤の変遷による有意な2年生存率の改善を明らかにしたが、MMC中心のBAIからCDDP中心のBAIで、neoadjuvant chemotherapyとしてのBAIの比重がより増してくることが期待される。

NSCLCの治療における化学療法と放射線治療併用の問題は重要であり、CDDPを中心とした化学療法と放射線療法との同時併用で57~100%の高い奏効率が報告されている⁴²⁾⁴³⁾。切除例の中には、病理学的にもCRの例もあることから、併用療法の有効性が示唆される。CPA+ADR+CDDP(CAP療法)が導入されて、その後CDDP+vinka alkaloid療法へと、全身化学療法が変わってきており⁴⁴⁾、BAIの使用薬剤の選択も重要である。

われわれもCDDPとVP-16の併用でのSchabelら⁴⁵⁾、Durand⁴⁶⁾らの相乗作用の基礎的報告から、最近1989年よりCDDP+VP-16での併用療法を開始してprospectiveに症例を集積し、予後の改善を目指しつつある。

放射線肺炎は、これまでの化学療法が強力に実施される以前の報告からすると、放射線治療終了後2カ月~6カ月後の発生⁴⁷⁾⁴⁸⁾というのは早まる傾向であり、われわれの例でも放射線治療の終了時付近での発生が多かった。BAIでも全身化学療法との併用の場合と同様に考えて十分留意する必要がある。放射線治療終了の前後での十分な経過観察が必要である。BAIで効果の得られた例では照射範囲が縮小でき、高齢者や肺機能低下例ではquality of lifeからも有利と考えられる。

放射線治療の総線量については、BAI併用でも総量のreductionは行っていない。MMCのBAIの組織学変化の検討では、BAIは放射線治療の20 Gy程度に相当するであろうとの報告がある²⁵⁾。全身化学療法でも見られる如く、full doseの放射線治療が一般的であるので、特にreductionをせず、むしろ異なる方法の併用で、線量をfullに使えることの利点を生かす方が良く考えられ、このこ

とがより局所制御に寄与する可能性がある。最近の全身化学療法と放射線治療の同時併用では30~40Gyの少ない量での報告がある⁴²⁾⁴³⁾が、われわれは、上記の如く線量のreductionを行わず治療を行っている。

至適な線量については、われわれの結果からは、60Gy以下では、80%(50Gy未滿)、81%(60Gy未滿)で低くなり、一方70Gy以上にしても87%であり、向上は無いという結果で、60~70Gyが最も高い87%の奏効率であったことから至適な線量はこの範囲かと考えられた。

BAIと放射線治療開始までの期間については、2~3週間を考慮して、一次効果判定後に血液状態、全身状態を見て考慮している。CDDPの放射線増感作用の報告が散見がされてきており⁴⁹⁾、放射線との同時併用の有用性の報告がある。BAI併用放射線治療の時間的な組合せでは、現在われわれはBAIを先行してsequentialに放射線治療を実施している。

NSCLCに対する多剤併用化学療法は治癒につながるCRは殆ど得られず、5%以下である現状からNSCLCの化学療法の現状を打開する一方法として、腫瘍部位への高濃度の薬剤の投与の一方法としてのアプローチとしてBAIはとらえられる。

薬剤分布もRI-studyでも推定され⁵⁰⁾、^{99m}Tc-MAAの気管支動脈内注入で検討しつつある⁵¹⁾。

NSCLCの多剤併用化学療法をBAIで実施し、放射線治療前のいわゆるneoadjuvantのchemotherapyとして、とくに手術不能の進行例の予後の改善を、局所の奏効率の向上から目指しつつある。BAIは、一般的な血管造影の合併症の起こる可能性と、さらに本シリーズには含まれないが、部位的特徴から脊髄横断麻痺、食道潰瘍、肋間動脈の血栓、塞栓、循環不全等の発生の可能性があり³²⁾³⁵⁾手技的に熟練した術者が行う必要があることは言うまでもない。このため、系統的に実施する施設は少ないようであり、全国的な結果で、実施状況が肺癌10,344例中(25.2%が小細胞)213例との報告がある様である²²⁾。

通常の均等分割照射から、最近、頭頸部の腫瘍

を中心に報告されている多分割照射が、肺でも試みられつつある⁵²⁾。このような、時間・線量配分の工夫の試みもまた、NSCLCの局所制御の向上に寄与が期待される。

NSCLCの困難な治療を、さらに進める上で他に温熱療法の併用も加温の困難さもあるものの試みられつつある⁵³⁾。最後に、現状ではCDDPを中心とする多剤併用化学療法以上のNSCLCの著しい治療成績の向上は期待し難く、BAIによる薬剤の投与法の工夫が、局所制御向上とさらに遠隔成績改善への一つの打開策とも考えられ、われわれは本法を系統的に行いつつある。しかし、今回の検討では高い奏効率にも関わらず著しい予後の改善は得られなかった。CR例は長期生存の可能性が高いので、CR率(10%)からBAIの有用性が期待されるが、PR例では、非奏効例との差は明らかではなく、改善は期待し得ないようである。

免疫療法として、LAK-cellを用いたBAIの報告⁵⁴⁾や、Angiotensin-IIの昇圧動注療法の応用もあり⁵⁾、これらの応用への可能性と、放射線療法での照射方法の工夫、BAIと放射線治療の時期の工夫も課題であり、今後のNSCLCのBAI併用放射線治療の進歩が期待される。

結 語

1979年1月より1988年5月までの間に、気管支動脈注入療法(BAI)併用放射線治療(40Gy以上)を実施し得たNSCLC(非小細胞肺癌)の104例について、遠隔成績、腫瘍縮小効果、BAI使用薬剤の変遷の効果、奏効率、副作用、2年以上生存例等について検討し、以下の結論を得た。

1. 症例の内訳は、男性84例、女性20例、病期は、I期14例、II期10例、IIIA期33例、IIIB期29例、IV期18例で、組織型は、腺癌43例、扁平上皮癌41例、大細胞癌9例、他組織型不明11例であった。
2. 全体の累積5年生存率は、11.4%で、50%生存期間は、12カ月であった。
3. Performance Status(PS)毎の比較で、50%生存期間は、PS0で1年3カ月、PS1で1年3カ月、PS2で、8カ月、PS3は3例と少ないが2年であった。

4. 病期毎では、50%生存期間は、I期3年4カ月、II期1年4カ月、IIIA期12カ月、IIIB期11カ月でIV期は8カ月であった。

5. 組織型別では、50%生存期間は、扁平上皮癌(n=41)で1年2カ月、腺癌で(n=43)1年1カ月で、大細胞癌(n=9)では7カ月であった。

6. 奏効率を評価可能な88症例で、放射線治療終了時で評価すると、CR+PRの奏効率は85%(75/88)であった。

線量と奏効率は、50Gy未満では80%で、60Gyから69Gyが最も良好で87%(41/47)であった。さらに70Gy以上でも、奏効率の向上はなく87%(13/15)であった。

7. BAI使用薬剤別では、50%生存期間ではCDDP使用群が1年2カ月で、MMC、ADR群では10カ月であり、2年生存率では有意にCDDP群が良好(p<0.05)であった。

8. 2年以上生存例は27例で、I期12例で、II期1例、IIIA期10例、IIIB期4例であった。

9. 臨床的に明らかな放射線肺炎が15例確認され、全体の14%であり、15例中5例は重篤で予後不良であった。

本論文の要旨は、1989年第120回日本医学放射線学会九州地方会(熊本市)にて発表した。

文 献

- 1) 国民衛生の動向, 33(9), p53-56, 1986
- 2) 黒石哲生, 富永祐民, 広瀬かおる: 肺癌の疫学と発生頻度(現況と将来), 画像診断, 7: 1023-1029, 1987
- 3) 砂倉瑞良: 肺癌の放射線療法, p351-380, 癌・放射線療法. 篠原出版, 東京, 1987
- 4) 園田俊秀, 小山隆夫, 伊東隆碩, 他: 肺癌における気管支動脈内制癌剤注入療法—主としてX線像から見た一次効果について—, 臨放, 24: 59-64, 1979
- 5) 園田俊秀: 原発性肺癌における気管支動脈造影の臨床的研究, 鹿児島大学医学雑誌, 34: 393-417, 1983
- 6) 矢野武志, 小林尚志, 井上裕喜, 他: 原発性肺癌における気管支動脈内 cisplatin 2 channel 注入療法の検討, 日本医放会誌, 45: 486-494, 1985
- 7) Uchiyama N, Kobayashi H, Nakajo M, et al: Treatment of lung cancer with bronchial artery infusion of cisplatin and intravenous sodium thiosulfate rescue. Acta Oncologica 27:

- 57-61, 1988
- 8) 動注がん化学療法, 1988, 癌と化学療法社, 東京
 - 9) 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
 - 10) Guttman RJ: 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
 - 11) 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
 - 12) Abramson N, Caranough PJ: Short course radiation therapy in carcinoma of the lung. *Radiology* 96: 627-630, 1970
 - 13) 阿部光幸, 高橋正治, 小野山靖人, 他: 肺癌の放射線治療について, 日本医放会誌, 31: 825-832, 1971
 - 14) 加藤敏郎, 小池修夫, 山科吉美子, 他: 原発性肺癌の放射線治療, 肺癌, 12: 339-349, 1972
 - 15) 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
 - 16) 梅垣洋一郎, 砂倉端良: 肺癌の放射線治療, 癌の臨床, 21: 1229-1237, 1975
 - 17) Holsti LR, Mattson K: A randomized study of split course radiotherapy of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6: 977-981, 1980
 - 18) 吉村克俊, 山下延男, 石川七郎: 全国集計(昭和47, 48, 49年次)よりみた肺癌の放射線治療の実態, 臨放, 24: 669-675, 1979
 - 19) 楠本志都生, 古賀健治, 西川 清, 他: 肺癌の放射線治療成績, 日本医放会誌, 48: 1177-1182, 1988
 - 20) Cox JD, Komaki R, Eierst DR: Irradiation for inoperable carcinoma of the lung with high performance status. *JAMA* 244: 1931-1933, 1980
 - 21) 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, 日本癌治療学会誌, 18: 1821-1830, 1983
 - 22) 全国肺癌患者登録: TNMによる肺がん病期分類(第7報)一昭和56, 57, 58年次症例(10,344例)日本TNM分類肺がん委員会, 国立がんセンター
 - 23) Viamonte M Jr: Selective bronchial arteriography in man preliminary report. *Radiology* 83: 830-839, 1964
 - 24) Kahn PC, Paul RE, Rheinlander HF: Selective bronchial arteriography and intra-arterial chemotherapy in carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 50: 640-647, 1965
 - 25) 下里幸雄, 馬場謙介, 大星章一, 他: 肺癌に対するMitomycin C気管支動脈内投与の病理組織学的検討, 癌の臨床, 14: 945-957, 1968
 - 26) Neyazaki T, Ikeda M, Seki Y, et al: Bronchial artery infusion therapy for lung cancer. *Cancer* 24: 912-922, 1969
 - 27) 尾形利郎: 肺癌に対する気管支動脈内抗癌剤投与一併用療法としての意義一, 癌の臨床, 17: 582-588, 1971
 - 28) 小林延年, 鎌田 努, 山口 豊, 他: 気管支動脈内抗癌剤注入切除肺癌治療成績, 日胸外会誌, 24: 1544-1549, 1976
 - 29) 小野良祐, 北川俊夫, 尾形利郎: 肺癌における放射線治療および気管支動脈内抗癌剤投与法の併用評価, 肺癌, 2: 129-140, 1976
 - 30) 小森吉晴, 山田哲司, 船木芳則, 他: 肺癌に対する動注化学療法の効果, 癌の臨床, 24: 1191-1196, 1978
 - 31) 山本 鼎, 平田文孝, 佐藤雅史, 他: 非小細胞性進行肺癌に対する気管支動脈内制癌剤投与療法の意義について, 肺癌, 24: 41-50, 1984
 - 32) 鈴木謙三: 気管支動脈造影, 臨放, 33: 1309-1317, 1988
 - 33) 松村公人, 沢田勤也, 石田逸郎, 他: 肺癌Cis-diamminedichloroplatinum一気管支動脈内注入療法の効果, 癌の臨床, 31: 240-246, 1985
 - 34) 今中一文, 黒田康正, 左野 明, 他: 肺癌に対する気管支動注化学療法・放射線併用療法一CDDPと組織型別2剤併用の比較一, 肺癌, 30: 203-207, 1990
 - 35) 長尾啓一: 肺癌の集学的治療, 気管支動脈内抗癌剤注入療法の意義, *Medical Practice*, 6: 209-214, 1989
 - 36) Cox JD: Failure analysis of inoperable carcinoma of the lung of all histologic types and squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer Treat Symp* 2: 77-86, 1983
 - 37) Eisert DR, Cox JD, Komaki R: Irradiation for bronchial carcinoma: Reasons for failure. *Cancer* 37: 2665-2670, 1976
 - 38) Stanley KE: Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J NCI* 65: 25-32, 1980
 - 39) Emami B, John EM, Ding JL, et al: Radical radiation therapy of advanced lung cancer. *Cancer* 44: 446-456, 1979
 - 40) 桜井雅紀, 西條長宏, 江口研二: 原発性肺癌の治療成績, 画像診断, 7: 1030-1035, 1987
 - 41) 太田和雄, 西條長宏編: 肺がん化学療法一将来への挑戦一PP136-146, 1988, 癌と化学療法社, 東京
 - 42) Proceedings of ASCO, lung cancer. 17: 197-218, 1988
 - 43) Proceedings of ASCO, lung cancer. 8: 222-244,

- 1989
- 44) 副島佳文, 西條長宏: 非小細胞癌に対する化学療法の実際, *Medical Practice*, 6: 209-214, 1989
- 45) Schabel FM Jr, Trader MW, Laster WR, et al: cis-Dichlorodiammineplatinum (II): Combination chemotherapy and cross-resistance studies with tumors of mice. *Cancer Treat Rep* 63: 1459-1473, 1979
- 46) Durand RE, Goldie JH: Interaction of etoposide and cisplatin in an in vitro tumor model. *Cancer Treat Rep* 71: 673-679, 1987
- 47) 池添潤平, 曾根修輔, 東原恵郎, 他: 肺癌治療における放射線肺炎, *臨放*, 25: 1255-1260, 1980
- 48) 大川智彦, 喜多みどり, 田中真喜子: 放射線肺炎, *呼吸*, 7: 134-141, 1988
- 49) Harskamp G, Boven E, Vermorken JB, et al: Phase II trial of combined radiotherapy and daily low-dose cisplatin for inoperable, locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 13: 1735-1738, 1987
- 50) 前田卓郎, 大川智彦, 氏原浩文, 他: RI-angiography (99mTc-MISA) による頭頸部癌動注療法時の血流分布の検討, *癌と化学療法*, 15: 2366-2369, 1988
- 51) 宮園信彰, 小林尚志, 中別府良昭, 他: 経気管支動脈性 RI-angiography-2 核種による肺癌の局所血流の評価, 第48回日本医学放射線学会総会抄録集, 499, 1989
- 52) 菊地雄三: 多分割照射法の臨床応用, *癌の臨床*, 34: 1773-1781, 1988
- 53) 松田忠義, 田中良明, 竹下祥敬: ハイパーサーミアの臨床, 局所加温-深部腫瘍縦隔・肺・胸腔・横隔膜, *最新医学*, 40: 2558-2563, 1985
- 54) 木村秀樹, 山口 豊, 小幡貞男, 他: 原発性肺癌に対する気管支動脈内 St-LAK cell 注入, *癌と化学療法社*, 8: 2401-2404, 1988