

Title	放射線治療における肺腫瘍縮小の定量的観察
Author(s)	加藤, 敏郎; 戸部, 龍夫; 平井, 栄長 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1969, 29(2), p. 133-141
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19414
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

放射線治療における肺腫瘍縮少の定量的観察

群馬大学医学部放射線医学教室（主任 戸部竜夫教授）

加藤敏郎 戸部龍夫

平井栄長 川島勝弘

（昭和43年9月12日受付）

Quantitative Estimate of Regression of Lung Tumors during the Course of Radiotherapy

Toshio Kato, Tatuo Tobe, Eichyo Hirai and Katsuhiko Kawashima

Department of Radiology, School of Medicine, Gunma University, Maebashi, Japan

(Director: Prof. T. Tobe)

An attempt to describe quantitatively the speed and the extent of regression of lung tumors under the course of radiotherapy was carried out.

Two or three diameters of spherical tumors were measured on the serial chest roentgenograms, and the volume fractions (volume of tumor at a given time/volume of tumor at the start of radiotherapy) were calculated. When the logarithm of the volume fractions was plotted against the tumor dose, a regression curve or a dose response curve which indicated the radiosensitivity of the tumor was obtained. 19 primary cancers and 23 metastatic tumors in 15 patients were observed in this way and the followings were concluded.

- 1) Small tumors were more radiosensitive than large ones.
- 2) Metastatic tumors were more radiosensitive than primary cancers.
- 3) It was suggested that the tumor which had regrown after the completion of radiotherapy did not regress as good as in the first radiotherapy under the course of second one.
- 4) It was expected that the tumors with rapid growth rate would show high radiosensitivity but the relationship between the growth rate and the speed of regression of the tumors could not be found.
- 5) Clinical data usefull inconsidering about the size and interval of fractionation might be obtained by the method of present observation, using different regimes of irradiation, in the patients with multiple metastatic tumors, although only one case was thus conducted in this report.

悪性腫瘍の治療成績の判定は、永久治癒によるのが理想であるが、一般には5年生存率などによつて比較されている。然し治療の初期効果を判定するためには、これらと異なる尺度が用いられる。

表在性腫瘍においては、計測により、あるいは組織学的検索により、その縮少、消失の治癒過程を確認しうる。肺腫瘍においても亦、X線像の推移から治療効果を判定することが可能である。

腫瘍治癒線量としては、たとえば数 1,000R/4～6週という値があげられているが、このような線量が与えられた際の腫瘍の縮少過程についての定量的記載は乏しいようである。われわれは日常の診療に際して、特に腫瘍の増大、縮少に関心をもち、はらつて治療経過を観察して来たが、肺腫瘍例中の計測可能な症例については、X線写真上で腫瘍陰影を経時的に計測することによつて、該腫瘍の縮少曲線を求めることを試み、二三の知見を得た

ので報告する。

観察対象

本報の対象となった患者は、当放射線科において照射治療を受けた原発性肺癌23例および、転移性肺腫瘍15例である。後者にあつては、同一患者において2個以上の腫瘍を観察したものがあり、腫瘍数は19個である。なお、1個の原発癌および4個の転移腫瘍は、照射後に再発を認めたので再度照射し、その際の反応をも観察した。

観察方法

これら腫瘍は何れも、胸部正面X線写真上で輪廓明瞭な円形または橢円型の腫瘍陰影を呈し、かつ、側面像および断層像から、球またはそれに近い橢円体であると判断された。そこで、正面像の直交する2径の平均をもつて該腫瘍の直径と見做し、近似的に球であると考えて腫瘍体積を計算した。而して、照射開始時の体積に対する、各時点における体積の比を求め、これを volume fraction と名付けた。

$$\text{volume fraction} = \frac{\text{任意時期の腫瘍体積}}{\text{照射開始時の腫瘍体積}}$$

X線撮影は、照射開始後大略1～2週に1度宛、さらに照射終了後も可及的頻回に行ない、随時側面像および断層像も撮影して参照した。

照射は⁶⁰Co遠隔治療装置によるγ線照射であり、単純分割による毎日照射が大部分であるが、2～3日に1度の間歇大量照射⁵⁾を行なつた例が一部ある。(1週当りの線量は単純分割照射例に略々匹敵する)。線量は、病巣中心における線量をRで表わした。大部分の原発癌は、6,000Rあるいはそれ以上照射したが、転移腫瘍では4,000R以下の例が多い。

照射による腫瘍の縮少は一般的には次のごとく言える。すなわち、照射線量が増すとともに、腫瘍陰影は漸次直径が短縮し、陰影濃度も稀薄となり、輪廓も不鮮明化の傾向を呈する。而して、照射終了後も可成り長期間に亘つて依然縮少し続ける。照射終了後十分長期間観察し得た症例においては、ある大きさに達して以後縮少はほとんど認め難くなつた。一部の腫瘍は、縮少して測定不能となり、遂には消失したものもあるが、反対にあ

る期間を経てから同一腫瘍が再増殖を示した例もある。

このように腫瘍縮少が照射終了後にもなお見られるので、本報においては腫瘍体積の照射期間中における変遷についてのみ観察することにした。すなわち、volume fractionを縦軸に対数目盛でとり、横軸に病巣線量をとると、線量効果曲線が得られる。この曲線は照射期間中における腫瘍縮少の経過を示すものであり、この曲線によつて照射効果を比較した。

観察結果

各症例の診断名、組織診断、照射開始および終了時の腫瘍径、照射線量を一括表示すると表1、2のごとくである。

腫瘍の大きさ如何により照射効果に差が生ずることが考えられるので、原発癌、転移腫瘍をそれぞれ大きさによつて3群に分けて縮少曲線を描くと図1～6のごとくである。縮少曲線は、各観測点を折線で結んで示したが、照射開始時と第1回の観測点の間は輻輳するので省略してある。各曲線の末端に記入した数字は症例番号を示し、原発癌においては、括弧内に組織型を附記した。

これら縮少曲線を概観すると、約半数の症例においては、腫瘍体積は照射開始の時点から略々直線的に減少しており、他の半数においては、当初余り体積が変化せず、肩の部分⁵⁾を形成して後に、矢張り直線的に減少している。臨床レベルで言う場合、腫瘍の放射線感受性とは、その腫瘍の照射後の縮少の遅速を意味する⁵⁾。したがつて本報における腫瘍縮少曲線は、腫瘍細胞の死滅そのものを直接表わすものではないが、腫瘍の放射線感受性を示す一つの指標と考えられる。

すなわち、照射開始直後から直線的に縮少する腫瘍にあつてはその傾斜が、また、肩の部分を示す場合は、肩の広さと、その後の縮少曲線の傾斜が、その腫瘍の感受性を示すと考えられる。そこで図1～6において、volume fraction 1.0を通り縦軸と大略45°および60°の角度をなして減少する2本の直線を想定した。これは単に比較対照の基準として便宜上設けたものであり、前者は約

Table 1. Regression of tumor & tumor dose in primary lung cancer patient

case No.	Histologic diagnosis	Tumor size (mm ϕ)	Tumor dose (R/days)	Remarks
1	Adenocarcinoma	28.4→23.8	6,000/32	
2	Adenocarcinoma	30→22	5,600/54	
3	Unknown*	32.3→22.3	6,500/59	
4	Adenocarcinoma	34→21	5,400/43	
5	Unknown	36→20 ↓	2,730/26	
6	Epidermoid Ca.	38→32	4,480/38	
7	Unknown	42→29	5,880/45	
8	Unknown	43→32	7,100/42	
9	Unknown	43→41	2,925/17	
10	Unknown	45→39	5,930/58	
11	Adenocarcinoma	47.5→40	9,648/40	Massive-dose irradiation
12	Adenocarcinoma	52→45	2,970/34	Preop. irradiation.
13	Unknown	53.5→38	6,318/47	Split-dose irradiation.
14	Epidermoid Ca.	54→46	5,280/33	Recurrence 57→57 ; 4,180/25
15	Unknown	57→41	11,900/42	
16	Unknown	61→36	6,045/29	
17	Epidermoid Ca.	61→38	10,660/60	Split-dose irradiation.
18	Unknown	64→52	5,200/21	
19	Unknown	75→40	7,072/30	
20	Undiff. Ca.	78→66	1,980/10	Preop. irradiation.
21	Adenocarcinoma	100→87	6,000/49	
22	Epidermoid Ca.	110→61	4,260/28	Massive-dose irradiation.
23	Unknown	125→110	6,620/43	Massive-dose irradiation.

* Unknown : Cytologic diagnosis only or no histologic diagnosis.

Table 2. Regression of tumor & tumor dose in metastatic lung cancer patient

Case No.	Original lesion	Histologic diagnosis	Tumor size (mm ϕ)	Tumor dose (R/days)	Remarks
1	Malig. struma	Unknown	10.5→6	6,500/86	
2	Swelling of cervical Lymph-nodes	Ca. simplex	12.7→10.7	1,080/18	
3	Cancer of maxillary sinus	Epidermoid Ca.	17→10.5	3,382/46	
4	Lung cancer	Epidermoid Ca.	20→11	3,840/28	Recurrence 25→18 ; 4,400/30
5	Lung cancer	Epidermoid Ca.	21.2→21.2	9,082/38	Massive-dose irradiation.
6	Testicular tumor	Seminoma	24→16.5	3,996/42	
7	Tumor of floor of mouth	Pleomorphic adenoma	28→14.3	2,700/50	Recurrence 15.5→10 ; 1,390/16
8	Rectal cancer	Adenocarcinoma	33→28.5	3,670/64	
9	Hypogastric tumor	Hemangiopericytoma	A : 41.5→16 B : 15.1→6 C : 10.5→7 D : 15 →6	7,000/39 2,400/30 1,370/50 1,800/38	
10	Mandibular tumor	Epidermoid ca.	42.5→24.5	8,400/36	Massive-dose irradiation.
11	Prostatic tumor (?)	Unknown	45.3→15.6	5,320/24	
12	Tumor of leg	Angiosarcoma	49 →42.5	5,796/32	Massive-dose irradiation.
13	Cubital tumor	Hemangioblastoma	A : 50 →30 D : 61 →32.4	2,706/27 2,706/27	Recurrence 56→32 ; 2,970/27 Recurrence 55.5→34 ; 2,970/27
14	Tumor of leg	Osteosarcoma	63 →52	7,800/41	
15	Testicular tumor	Seminoma	64 →20	5,320/24	

2,500 R, 後者は約 5,000 Rで volume fraction が約37%になるような直線であるから, D_0 - 2,500 および D_0 - 5,000と呼ぶことにした. この2直線によつて区劃された3部分は次のごとく解釈する. すなわち, 腫瘍縮少曲線が D_0 - 2,500の直線よりも左下方に在れば, その腫瘍の縮少は速やかで且高度であり, したがつて放射線感受性が高い腫瘍 (sensitive tumors; S群) ということになる. また, D_0 - 5,000の直線よりも右上方に在れば低感受性腫瘍 (resistant tumors; R群) ということであり, 両者の中間をM群 (moderate tumors)

とした.

このような基準にしたがつて 得られた縮少曲線について若干の分析を行なつた.

i) 腫瘍の大きさ, 組織型と感受性

各腫瘍を, 大きさと感受性にしたがつて分類すると表3のごとくであつて, 原発癌, 転移腫瘍の何れについても, 小さな腫瘍が高感受性である. すなわち, S群は, 原発癌にあつては, 直径21~40mmのものに見られる反面, 41mm以上のものではR群が多くなつている. 転移腫瘍についても, 特に20mm未満のものは圧倒的にS群が多かつた.

Fig. 1~6. Regression curves of tumors

- 1) Figures on one end of curves indicate the serial number of patients.
 - 2) In primary lung cancers, histologic type is shown in parentheses as follows.
(E): Epidermoid ca. (A): Adenoca. (U): Undiff. ca.
(?): Cytologic diagnosis only or no histologic diagnosis.
 - 3) Regression curves marked D_0 -2,500 and D_0 -5,000, drawn for the benefit of comparing the sensitivity, are those with D_0 value of 2,500R or 5,000R respectively.
 - 4) If the regression curve of tumor lies in the area over the D_0 -5,000, it would be considered that the tumor is „resistant”.
- Under the D_0 -2,500, the tumor is „sensitive”, and, the tumor of „moderate” sensitivity would lie between the two curves.

Fig. 1. Primary tumors (21~40mmφ)

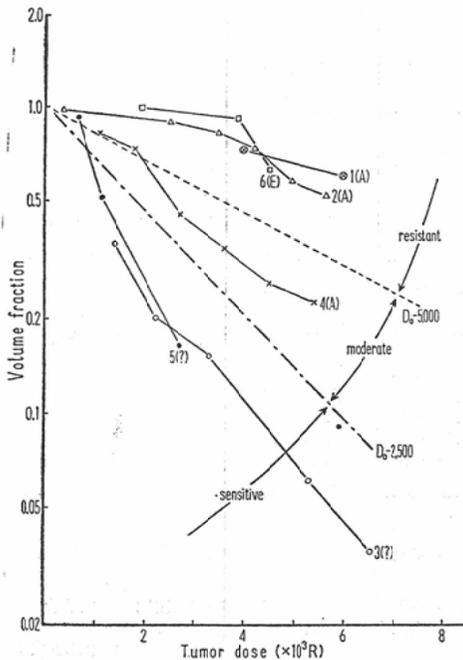


Fig. 2. Primary tumors (41~70mmφ)

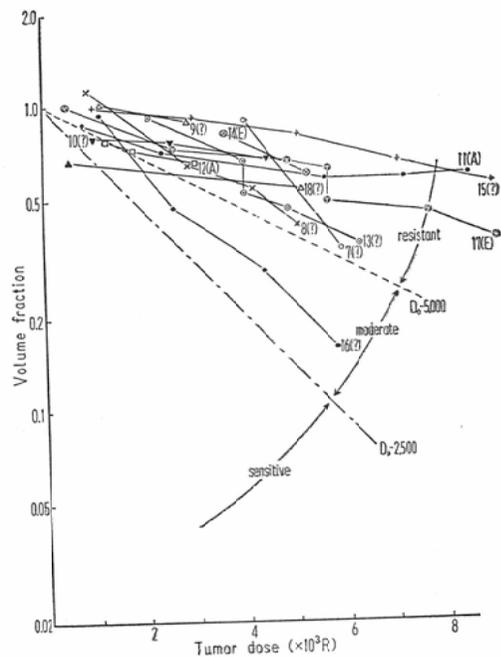


Fig. 3. Primary tumors (71~130mmφ)

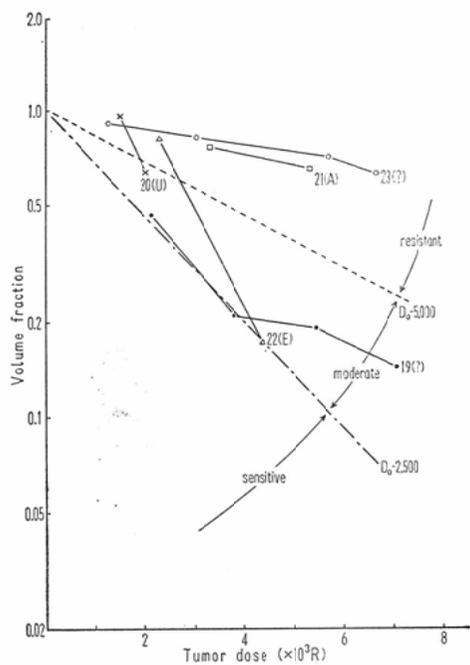


Fig. 5. Metastatic tumors (41~70mmφ)

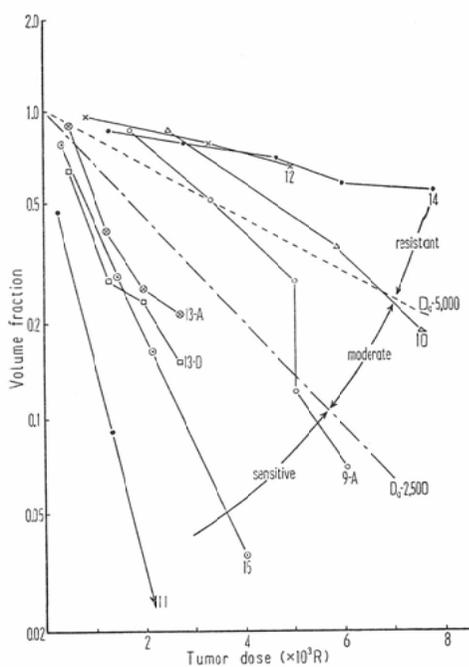


Fig. 4. Metastatic tumors (21~40mmφ)

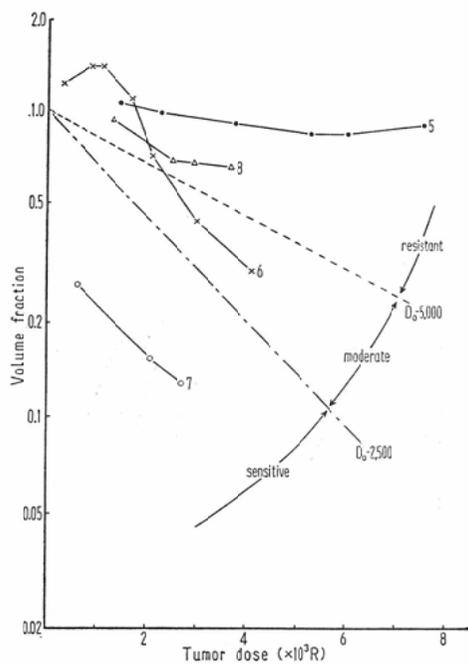


Fig. 6. Metastatic tumors (10.5~20mmφ)

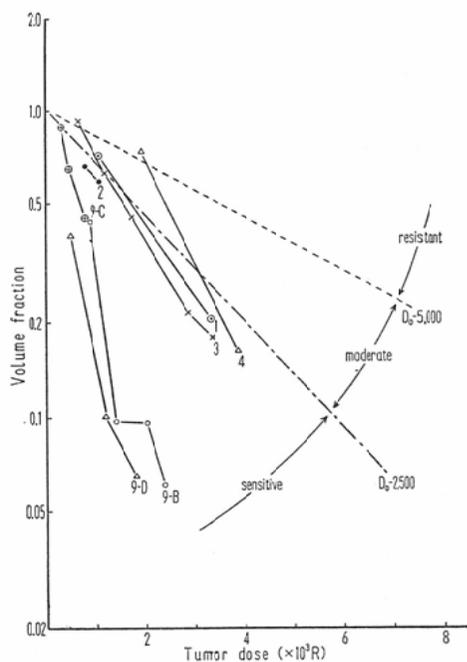


Table 3. Radiosensitivity of tumors according to their sizes

Tumor (mmφ)		~20			21~40			41~70			71~			Total		
Sensitivity		S	M	R	S	M	R	S	M	R	S	M	R	S	M	R
Primary:	Cases				2/6	1/4	1/6	0/12	1/12	11/12	0/5	2/5	3/5	2/23	4/23	17/23
	Percent				33.2	25.0	16.6	0	8.3	91.7	0	40.0	60.0	8.7	17.4	73.9
Metastatic:	Cases	6/7	1/7	0/7	1/4	3/6	2/4	4/8	1/8	3/8				11/19	3/19	5/19
	Percent	85.8	14.2	0	25.0	49.8	50.0	50.0	12.5	37.5				57.9	15.8	26.3

S: Sensitive tumor

M: Tumor with moderate sensitivity

R: Resistant tumor

Tumor (21~70 mmφ)		S	M	R
Primary:		2/18	2/18	14/18
		11.1	16.6	72.3
Metastatic:		5/12	2/12	5/12
		41.7	16.6	41.7

原発癌の組織型は、類表皮癌 (Epidermoid carcinoma; E) 4, 腺癌 (Adenocarcinoma; A) 6, 単純充実癌 (Carcioma simplex; S) 1, 不明 (Unknown; U) 12であり, 例数が少ないので感受性との関連を述べる段階ではない. 但し, 感受性が低いとされている腺癌でも, 可成りの縮小を示したものであることは注目すべきである.

転移巣は, 表2に示くごとく, 種々の原発巣に由来するものが含まれており, たとえば1例の骨肉腫 (症例14) はきわめて感受性が低く, 一方ゼミノーム (症例6, 15) は良好な反応を示したように, 一般に言われている感受性の高低と一致するようである.

2) 原発癌と転移腫瘍の感受性の比較

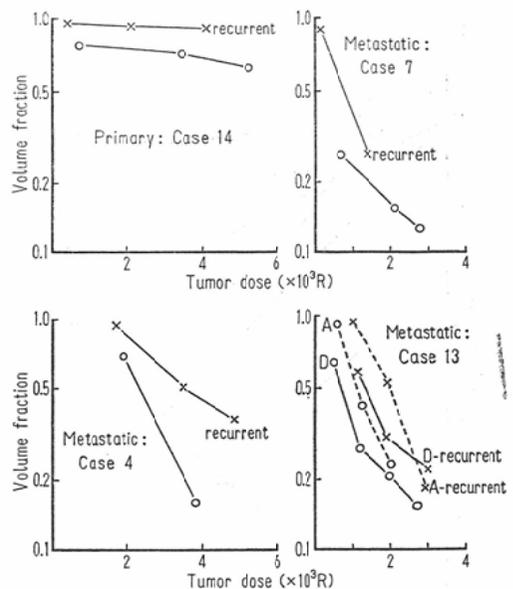
表3からさらに, 転移性腫瘍は原発癌よりも感受性が高いことが知られた. すなわち, 表3のTotalの欄に見るごとく, 原発癌はS群8.7%, R群73.9%とR群が圧倒的に多いのに比して, 転移腫瘍ではS群57.9%, R群26.3%である. この傾向は直径20mm以下の高感受性の転移巣を除外して, 21~70mmの腫瘍のみについて比較しても同様であつて, 原発癌は, S群:M群:R群=11.1:16.6:72.3であるのに対して, 転移腫瘍にあつては, 41.7:16.6:41.7となつている. (但し,

χ^2 検定により有意の差が認められなかつた).

3) 再発腫瘍の感受性

原発癌1例 (症例14) および転移腫瘍3例 (症例4, 7, 13) において計5個の腫瘍が, 一度縮

Fig. 7. Comparison between regression of tumor and its recurrence



○—○ Regression curve of tumor under the course of first treatment
 ×—× Regression curve of recurrent tumor under the course of second treatment

少して後に再び増大をしたので再照射を行なつた。再照射の腫瘍径は初回照射時のそれと略々同じであり、また照射方法、線量もほとんど同じであつた。したがつて偶々ほとんど同一の条件下で、初回照射と再照射の際の腫瘍縮少を比較観察しうることになつた。

その結果は図7に示すごとくである。すなわち、何れの腫瘍についても、再照射時の縮少曲線は初回照射時よりも右上方に位置して、再発腫瘍の感受性が低下していることを示している。この原因は主として、照射による腫瘍環境の変化に求むべきであろう。

4) 腫瘍の発育速度と感受性

照射前のX線写真の計測によつて発育曲線を描き、exponential growthを仮定して、その発育速度をdoubling time (days)として表わし、これと縮少速度とを比較してみたが相関々係は認められなかつた。

すなわち、末期の大腫瘍では発育抑制因子が働らき、発育速度が遅延することが多いので、このような例を除いて、直径30mm以下の、近似的にexponentialとして支障ないとされている大きさの転移巣7個について検討した。そのdoubling timeは20日ないし250日と大差があるに拘らず、これら腫瘍の縮少は何れも同程度に速やかであつた(S群)。

腫瘍の発育は単純なexponentialではなく、他の形式をとることがむしろ真実に近いと考えられるので、たとえばGompertzian equationまたはMayneord's equationにしたがうと仮定して、それら腫瘍の直径10mmの時期のdoubling timeを求めた²⁾。このような腫瘍計13個について、doubling timeと感受性の相関をしらべて見たが、このような方法でも有意の関係は見出し得なかつた。

5) 照射方法と感受性

転移腫瘍症例9においては、計4個の腫瘍を観察した。その中の3個の腫瘍、9-B、C、Dは大略10~15mmで同じ程度の大きさであつた。この3腫瘍は、3~4日に1度宛、9-Bは300R×8回、9-Cは105R×13回、9-Dは200R×9回の照射を行なつた。それらの縮少曲線は図6

に見るごとくであつて、1回線量、総線量が異なるにも拘らず、これら3個の腫瘍体積は照射直後からほとんど同じ傾斜を示した。すなわち、本例においては、分割照射の1回線量の大小は照射効果に関わりがないという結果であつた。

なお9-Aは直径41.5mmと可成り大きく、280R×29回の照射による縮少は図-5に示すごとくであつて、他の3腫瘍よりも著るしく感受性が低かつた。この差は、i)に述べたごとく、腫瘍の大きさに帰せしむべきであろう。

考 案

従来、著明な縮少、中等度あるいは僅かな縮少など、ある程度の量的表現は採られてはいたが、その基準は観察者によつて一定せず、相互の比較対照が困難であつた。本観察の主な目標は、腫瘍縮少の度を定量的に表現することであつた。

放射線生物学の分野では、線量効果関係を現わす生残率曲線がほとんど確立されたものとして受け入れられている。すなわち、in vitro またはin vivoの実験系において、多くの正常または悪性細胞について、たとえば、 $D_0 = 160 \text{ rads}$, $n = 2$ といった値が得られている。臨床例における本観察では、数1,000Rの分割照射により期待しうる縮少は、せいぜい $10^{-1} \sim 10^{-2}$ 程度のものであり、また、1回照射による線量効果曲線の場合と同様に D_0 を求めるならば、良好な縮少を認めた例においてすら1,000R程度であり、多くはそれより遙かに大線量である。このように外見上同一の型で表現されているが、腫瘍縮少曲線は、実験系における生残率曲線と意義を異にすることは当然である。

すなわち、これら実験系においては、細胞の増殖能力の欠失を定量的に知りうるのであるが、臨床的にはこのようなことは不可能である。Suitら⁷⁾は、口腔咽頭腫瘍において、照射終了時の腫瘍縮少の度と再発の関係を検討して、再発がむしろ照射終了時に腫瘤を触知しない、縮少の著明な群に高率であつたと述べている。そして、照射による腫瘍縮少という臨床的に求めうる尺度は、腫瘍細胞死以外に、死滅細胞の病巣からの吸収の速

さ、腫瘍の組織学的構造、間質の量、壊死など種々の因子によつて左右されるとしている。Till⁶⁾も亦、腫瘍の放射線感受性という観点からは、多くの因子中死滅細胞の吸収の速さが最も重要であるとしている。したがつて、本観察における腫瘍縮小曲線が、実験的に得られている生残率曲線と著るしい懸隔を示すことは云うまでもない。たとえば、本報告例中、原発癌の2例(症例13, 17)は約2週間の間隔を置いた split-dose irradiation を行ない、また転移腫瘍の1例(症例9-A)は、偶々照射期間中に約1週間の照射休止を余儀なくされた。これら各例における照射開始時の腫瘍体積は、照射休止の際の体積よりも明らかに減少していたが、これは細胞死が照射後直ちに必ずしも起らないこと、死滅細胞の吸収遅延として解釈されよう。術前照射に際して、X線写真上明らかな縮小を認め得なかつた肺癌が、切除標本によるとほとんど完全な壊死巣によつて占められていたという報告⁶⁾も、同様にこの間の事情を裏付けるものである。

斯くのごとく、本観察における腫瘍縮小曲線は、腫瘍細胞の死滅そのものを直接表わすものではなくて、腫瘍の放射線感受性の一つの指標である。

放射線感受性については、原発癌、転移腫瘍の何れにおいても、小さな腫瘍は大きな腫瘍よりも感受性が高いことが観察されたが、これは放射線生物学の常識に一致する結果である。

原発癌と転移腫瘍を比較すると、後者の感受性が大であつた。発癌の機序はなお明らかでないが、原発癌発生の場合、血流に乏しく、酸素供給の不足な条件をそなえていて、転移性腫瘍の着床増大する場とはこの点では差をなしていることが推測され、したがつて、両者の間には、放射線の致死効果並びに死滅細胞の吸収効果において差が示されたものと考えられる。

肺転移を認める場合、特に多発性転移形成は、病期としては末期であり、最早放射線治療の対象外とするのが一般のようである。然し、これら転移巣は感受性大なことが多く、したがつて肺線維

症などの重大な副作用をもたらさない比較的小線量で十分な縮小を期待しうること、および、このような縮小は抗腫瘍剤投与によつては先ず得られないことから、一時的延命を目指す姑息的治療法として照射が適応となると考えている。たとえば、転移腫瘍症例7, 13のごときである。これらは、広範な肺転移を認めたが、全肺野に比較的小線量の照射を行ない、腫瘍の縮小を認めて、それぞれ3年1月、1年5月の延命を得た。照射前の発育曲線から推して、(すなわち、患者は、これら肺腫瘍が発育して critical size に達した時点で死亡する運命にあると考えれば)この延命は明らかに腫瘍発育の阻止、遅延に求むべきであつた⁶⁾。われわれは転移腫瘍照射の意義を上述のごとく腫瘍発育抑制においている。

現今、悪性腫瘍の放射線治療に際して一般に行なわれているのは単純分割照射法である。而して、1回の線量、分割間隔は、総線量および治療期間以上に照射効果を左右する因子であることが考察されているが、具体的な線量、照射間隔についての結論は出ていない。転移腫瘍症例9においては、1回線量を異にした照射効果を比較することが出来た。このような観察は、多発性肺転移例なるが故に可能であつたが、線量の処方に関する貴重な資料を提供するものであり、今後機会ある毎に試みたいと考える。

総括及び結論

肺腫瘍の照射後の縮小過程を定量的に表わすことを試みた。すなわち、X線学的計測にもとづき、volume fraction (照射後腫瘍体積/照射前腫瘍体積)を縦軸に対数目盛でとり、線量を横軸にとることによつて腫瘍縮小曲線を描いた。これは一種の線量効果曲線であり、腫瘍の放射線感受性の指標となしうる。

原発癌23例、転移性肺腫瘍15例、19腫瘍についての観察により次の結果が得られた。

- 1) 小さい腫瘍ほど放射線感受性は高い。
- 2) 転移性肺腫瘍は原発癌よりも放射線感受性が高い。
- 3) 再発腫瘍は放射線耐性の傾向を示した。

4) 腫瘍X線写真陰影の増大速度と放射線感受性との相関を見出すことは出来なかつた。

5) 本観察法により、線量の処方に関する臨床的資料が得られる。

一部の症例に関する観察結果は、第24回日本医学放射線学会総会(昭40. 4)において口演した。

本報告は、第27回日本医学放射線学会総会(昭43. 4)における宿題報告“放射線治療の生物学的考察”の論旨の一部である。

文 献

1) Garland, L.H.: Am. J. Roentgenol., 96

(1966), 604—611.

2) 加藤敏郎他: 日医放線会誌掲載予定.

3) 加藤敏郎他: 第6回肺癌研究会総会口演(昭40, 10).

4) 菊地俊六郎他: 日医放線会誌, 28 (1968), 51—57.

5) Lajtha, L.G. & Oliver, R.: Brit. J. Radiol. 35 (1962), 131—140.

6) Shimozato, Y.: GANN, 55 (1964), 521—535.

7) Suit, H. et al: Radiology 84 (1965), 1100—1107.

8) Till, J.E.: Am. J. Roentgenol. 90 (1963), 917—927.