



Title	非手術適応肺癌に対する放射線と抗癌剤との合併療法
Author(s)	森田, 皓三
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1977, 37(9), p. 864-870
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20346
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

非手術適応肺癌に対する放射線と抗癌剤との合併療法

愛知県がんセンター放射線治療部

森 田 皓 三

(昭和52年2月17日受付)

(昭和52年3月28日最終原稿受付)

Radiotherapy combined with chemotherapy for carcinoma of the lung

Kozo Morita

Department of Radiotherapy, Aichi Cancer Center Hospital

*Research Field Code: 604**Key Words: Radiotherapy combined with chemotherapy, Lung cancer*

248 patients with inoperable carcinoma of the lung were irradiated from 1965 to 1973. 8 cases were excluded because of histologically unknown cases. About 92% of the cases in stage I-III were given more than 5,000 rads/5 weeks of 6 MV X-ray or ^{60}Co gamma-ray to the primary lesion and to the hilar and paratracheal lymph nodes region. Before or during the radiotherapy the combination chemotherapy with several kinds of drugs (METT-, MFC- and METVFC-therapy in table 3) was performed once or twice a week. Analyzing the results according to stages, the 5 yr. survival rates were 5.2% in stage I-II, 3.2% in stage III and 0% in stage IV respectively. When the results of the combined therapy were compared with the results of the radiotherapy alone (Kato, T.: Lung Cancer 12, 339, 1972), the prolongation of the median survival months of the patients with advanced cancer of the lung (stage III and IV) was observed. But, its 3 yr. and 5 yr. survival rates remained almost the same. On the small cell anaplastic carcinoma of the lung, the combined therapy had a better effect than on the others. The clinical significance of the combined therapy on the treatment of the lung cancer was discussed in details.

目 的

高エネルギー線源が普及した今日でも、肺癌に対する放射線治療は期待されたほどの成績をあげることができず、根治療法としての第一適応は手術的手段によるのが一般的である。種々の理由で手術が不可能であつた所謂非手術適応肺癌を対象として、本施設における放射線と抗癌剤との合併療法について示すと共に、その成績をこれ迄の放射線単独療法の結果と比較して、肺癌に対する放射線治療のあり方について考えてみた。

対 象

愛知県がんセンター放射線治療部では、昭和39

年12月以来、昭和48年8月迄の約8年半に399例の原発性肺癌に対して放射線治療を施行した。本報告の対象は、術前・後照射の105例、放射線単独照射の26例及び再発に対する照射の20例を除いて放射線と抗癌剤の多剤併用との合併療法が施行された248例である。組織診断は243例に確定されているがその中の3例は癌細胞ありという所見で組織型の分類が不可能なので、本報告の検討には、これら8例を除く240例で行うこととした。その性、年齢別構成はTable 1の如くである。進行度としては1967年の肺癌学会分類に従い、I—IV期に分類した。組織所見と進行度との関係を

Table 1. Relationship between age and histology

Stage	Sex		Histology	Age				Total
	Male	Female		Under 49	50—59	60—69	Over 70	
I—III	87	21	Sq.c.ca.	5	17	21	13	56
			Adenocarc.	2	6	8	3	19
			Large c.ca.	2	2	7	2	13
			Small c.ca.	6	6	7	1	20
IV	95	37	Sq.c.ca.	9	16	17	6	48
			Adenocarc.	13	13	14	5	45
			Large c.ca.	3	2	9	0	14
			Small c.ca.	4	10	7	4	25
Total	182	58		44	72	90	34	240
	(76%)	(24%)		(18%)	(30%)	(38%)	(14%)	
Average 60.5 yrs. old								

Table 2. Stage and Histology

Stage	Sq. c.c.	Adeno-carc.	Anaplast. Large c.	Anaplast. Small c.	Total
I	7	3	1	2	13 (14%)
II	11	5	4	9	29
III	38	11	8	9	66(31%)
IV	48	45	14	25	132(55%)
Total	104 (43%)	64 (27%)	27 (11%)	45 (19%)	240

Table 2 に示す。初診時すでに遠隔転移のみとめられるIV期の症例は55%に達し、特に腺癌及び小細胞性未分化癌ではこの傾向が強い。I期は僅か13例で、全体の5%にあたり、且つ70歳以上が7/13 (54%) を占めていた。

方 法

放射線治療の方法は、昭和40—41年は⁶⁰Co γ線、それ以後はリニャック6 MV X線が用いられ、その大部分が前後からの対向2門法で原発巣及び肺門、両側旁気管リンパ節領域に亘つて照射された。I—III期の108例については1回線量180—200radsで5回/1週、総線量5000radsのあと、主として原発巣時には肺門部リンパ節も含めて、更に6000—7500rads迄の追加照射が施行された。他施設における放射線治療単独群の成績と比較するために肺癌で一般に慣用されている如く総線量が5000rads/5週以上の症例を完全照射群とし

Table 3. Methods of chemotherapy

METT therapy	Mitomycin C	2 mg.
	Endoxan	100 mg.
	Tespamin	10 mg.
	Toyomycin	0.5mg.
MFC therapy	Mitomycin C	4 mg.
	5 FU	500 mg.
	Cytosine arab.	40 mg.
METVFC therapy	Mitomycin C	2 mg.
	Endoxan	100 mg.
	Toyomycin	0.5mg.
	Vincristine	1 mg.
	5 FU	500 mg.
	Cytosine arab.	40 mg.
		0 1 2 3 4 5 6 time/w.
Radiother.	1000rads/week.	
METT, MFC	2 2 1 1 1 1 1	time/w.
METVFC	1 1 1 1 1 1 1	time/w.

た。完全照射率は99/108 (92%) であつた。

抗癌剤による化学療法は、原則として多剤併用療法が施行された²⁾。初めの内は Table 3 に示す如き4種の抗癌剤の併用による所謂 METT 療法がどの症例にも用いられたが、最近では METT 療法は扁平上皮癌に適用され、腺癌には MFC 療法、未分化細胞癌には METVFC 療法が使用されている。その使用方法は Table 3 の下に示す如くである。昭和40—43年頃迄は主として化学療法先行による継時併用が行なわれたが、それ以後は一

般に同時併用が用いられている。抗癌剤の使用状況を最も症例の多い METT 療法で見ると、完全照射の施行された84例で化学療法が通常8回で1クールであるが、7回以上用いられた症例は79%で継時併用の方が同時併用よりも完全使用率が高かった。IV期では化学療法が中心となるので、放射線治療のために来科するのはIV期の全例ではなく、すでに初診時症例の選択が他の進行期よりも多く生じて居り、その予後が論じにくい。しかしこれ迄の他施設からの報告では、IV期でもI—III期と同様に5000rads/5週以上の照射群を対象として、その予後を検討していることが多いので、他施設と比較する便宜上、この報告でも5000rads以上の照射群について検討した。しかし実際には、IV期の完全照射率は81/132(61%)にすぎず、且つこの不完全照射群の1年生存率(5/51, 10%)及び50%生存月数(4.1ヵ月)は、共に完全照射群よりかなり悪く、IV期の放射線治療効果の判定には注意が必要である。

結 果

遠隔成績は実測生存率によつて算出された⁹⁾。肺癌の予後には施行された治療の手段許りでなく、初診時の臨床病期・組織所見・病巣部位・患者の一般状態⁹⁾などが影響を与える。Table 4—7に進行度別、組織型別、年齢別及び照射総線量別の生存率を示した。Table 4—7の結果を総括すると次の如くである。

1. 進行期別ではI期の結果が著しく悪かつ

た。I期癌では、その過半数(7/12)を70歳以上の高齢者が占め、且つ肺門型の扁平上皮癌が多かつた。梅垣らは老齢の肺門部扁平上皮癌では照射による障害が大きく早期症例でも根治照射ができない症例がほとんどであると報告している。

2. 旧分類のIII期の中でもT₄N₀₋₁M₀群は他群に比べてその予後が著しく良く2例の5年無再発生存を得ている。即ち放射線治療適応という点から見るとこの群の相当数は全身状態が許せば根治を目的とした放射線治療の対象と考えて良い。一方T₁₋₃N₂M₀群はすでに潜在的に遠隔転移のある症例が多いためか成績が悪く放射線治療適応という点から見るとIV期と同様に扱おう方がよい。肺癌学会による新しい分類⁹⁾ではこれらはすべてIII期に入るが、この理由から本報告では旧分類を用い且つIII期を二群に分けてその予後を示した。

3. 組織型別には、腺癌小細胞性未分化癌の成績が比較的良く、扁平上皮癌では2年生存率は比較的良いが、そのあと急激に成績が悪くなつた(Table 5)。

4. 年齢的には50—60歳台に3年以上の生存例が集中している。40歳台の14例の内5例(36%)が未分化癌であること、及びN₂のためのIII期が6例(III期全体で9例)を占めることが予後を悪くしているのであろう(Table 6)。中川は65歳を境として5年生存率に有意差⁹⁾をみとめて居り、本報告でも70歳以上の長期生存例は一例もない。(I期の70歳以上7/12, 58% II, III期, 12/87, 14%)

Table 4. Observed survival rates of 180 cases, irradiated more than 5,000rads/5 weeks.

Stage	No. of cases	Observed survival rates					50% surv. months
		0.5	1	2	3	5 yrs	
I	12	83.3%	58.3%	41.6%	8.3%	8.3%	18.7
II	25	92.0	60.7	16.2	8.1	4.0	13.7
III	62	84.1	30.1	6.3	3.2	3.2	8.9
T 4 N 0—1 M 0	34	80.0	37.1	11.4	5.7	5.7	10.5
T 1—4 N 2 M 0	28	89.2	21.4	0	0	0	7.3
IV	81	56.3	20.0	5.0	1.3	0	6.5
M 1 a	17	55.6	44.4	16.7	5.6	0	9.1
M 1 b	27	54.5	18.2	3.0	3.0	0	6.3
M 1 c	37	53.7	9.8	2.4	0	0	6.1

Table 5. Histology and observed survival rates (99 cases of stage I-III irradiated more than 5,000 rads/5 weeks)

Histology	No. of cases	Observed survival rates					50% surv. months	I + II/all cases
		0.5	1	2	3	5 yrs		
Sq c. ca.	52	77.3%	35.8	11.3	1.9	1.9	8.9	16/52 (31%)
Adenocarc.	18	100.0	77.8	22.2	11.1	11.1	14.0	7/18 (39%)
Large cell anapl. ca.	11	90.9	27.3	0	0	0	7.5	4/11 (36%)
Small cell anapl. ca.	18	94.4	27.8	16.7	11.1	5.6	7.6	10/18 (56%)

Table 6. Age and observed survival rates (99 cases of stage I-III irradiated more than 5,000 rads/5 weeks)

Age	No. of cases	Observed survival rates					Frequency of small anapl.	Frequency of sq. c. c.
		0.5	1	2	3	5 yrs		
Under 49	14	100.0%	42.9	0	0	0	5/14 (36%)	5/14 (36%)
50 — 59	28	93.1	37.9	17.2	10.3	4.8	6/28 (21%)	16/28 (57%)
60 — 69	38	81.0	45.2	14.3	4.8	3.0	6/38 (16%)	18/38 (47%)
Over 70	19	75.0	45.0	10.0	0	0	1/19 (5%)	13/19 (68%)

Table 7. Histology of tumour and total dose (99 cases of stage I-III irradiated more than 5,000 rads/5ws.)

Histology	No. of cases	Observed survival rates		
		5000—5990 rads	6000—6990 rads	More than 7000 rads
Sq.c.ca.	52	1 yr. 8/23 (35%)	3/11 (27%)	7/18 (39%)
		2 yrs. 3/23 (13%)	2/11 (18%)	1/18 (6%)
Adenocarc.	18	1 yr. 3/5	5/6	6/7
		2 yrs. 0/5	3/6	1/7
Small c.c.	18	1 yr. 2/3	3/12	0/3
		2 yrs. 1/3	2/12	0/3
Large c.c.	11	1 yr. 0/4	1/1	2/6
		2 yrs. 0/4	0/1	0/6

特に合併療法ではその治療方針の決定に当つては、年齢因子を充分考慮する必要があることを示している。

5. 症例数の多い扁平上皮癌を中心として総線量を1年及び2年生存率との関係を見たが、投与線量による差は明確ではなかつた (Table 7)。

6. 放射線と抗癌剤との同時併用よりも継続併用の方が予後が良く、その50%生存月数はそれぞ

れ9.8カ月及び13.4カ月であつた。継続併用では化学療法が先行しているので、化学療法が終了した時点で症例の選択が、それ以後の治療に耐えられるかどうかということによつて生じ、それが継続併用の予後を良くしているかも知れない。しかし同時に老齢では同時併用が患者に与える影響が大きすぎて、却つて予後を悪くしていることも考えられる。

Table 8. Comparison of the cases treated with radiotherapy and with combined treatment

	Radiotherapy alone (T. Kato : 1972)**	Radiother. + Chemother. (Aichi Ca. Center 1976)
Period	1959.4—1971.5	1965.1—1973.8
Completely irrad. cases/Total cases	155/238 (66%)	180/240 (75%)
Male : Female	3.8 : 1	3.2 : 1
Age over 60 yrs. old	64%	53%
70 yrs. old	17%	14%
Stage I, II and III	13%, 28%, 59%	12%, 26%, 62%
Histology : Sq., Adeno., Anapl.	50%, 19%, 31%	43%, 27%, 30%

** T. Kato : Lung Ca. 12, 339, 1972.

Table 9. Comparison between the result of the combined treatment and that of the radiotherapy alone

Method of treatment	Stage	No. of cases	Observed survival rates				
			0.5	1	2	3	5 yrs.
Radiother. alone *	I + II	46	89.1	56.5	30.0	23.1	5.1%
	III	66	60.5	24.6	7.4	7.4	1.6%
	IV	43	37.2	11.6	2.4	2.4	0 %
Radiother. & Chemother.	I + II	37	89.5	60.5	23.7	7.8	5.2%
	III	62	84.1**	30.1	17.1	6.3	3.2%
	IV	81	56.3**	20.0	5.0	1.3	0 %

* Kato, T. : Lung Ca. 12, 339, 1972.

** Statistically significant ($p < 0.05$)

実際には、これらの因子は相互に密接に関係しているもので、これらの因子の内のどれの影響が大きいかという所謂多因数分析が必要である。しかし現段階ではあまりに症例数がすくない。これには更に症例の集積をまつこととして症例の構成ができる限り類似している他施設の放射線単独照射例報告と比較をすることによつて、本報告の狙いである放射線療法と化学療法との合併療法の効果を検討した。1972年加藤ら⁷⁾が報告した原発性肺癌の238症例と、我々の243例との症例構成はTable 8の如くである。本施設の症例が、Ⅲ期及び腺癌の頻度が多いという他には基本的な差異はないと見て良い。そこでこの2群間の生存率を比較した (Table 9)。勿論肺癌の生存率には、原発巣及び所属リンパ節に対する合併効果許りでなく、抗

癌剤による遠隔転移に対する効果も影響することはあきらかであるが、この二つを分けることは難かしく、ここではその総合としての生存率を指標とした。両群間でⅠ—Ⅱ期では有意の差がみとめられなかつたが、Ⅲ期及びⅣ期では合併療法群の6カ月生存率が5%の危険率で有意に高かつた。この結果から見ると、合併療法は特に進展例でその中間生存月数を改善するのに有効であつた。しかしその他の種々の条件のために、これが必ずしもすぐに長期生存例の増加につながらなかつた。

考 案

本施設では非手術適応肺癌に対して進行期の別なく放射線治療と抗癌剤による化学療法との合併療法が施行された。8年間余りの期間の中で用いられる薬剤の種類あるいは併用の様式に多少の変

動はあるが²⁾何れにしても合併療法の狙いは次の3つにまとめることができる⁸⁾。

(1) 全身転移の防止あるいは治療。肺癌では初診時すでに遠隔転移のみとめられる症例が多く、本施設でも放射線治療のために来科した非手術適応肺癌症例の55%を M₁ 症例が占め、実際には化学療法のみで終始した M₁ 症例もかなりあることが予想される。このような遠隔転移に対するいろいろの抗癌剤の効果の報告は枚挙にいとまがなく、特に単剤よりも多剤併用によつてすぐれた延命効果が得られている²⁾⁹⁾。しかしこれらの症例でも現在尚その直接死因の50%以上が遠隔転移によつて占められて居り、肺癌の成績向上に化学療法が重要な役割を演じていることはあきらかである。今後の発展に期待したい。

(2) 原発巣及び所属リンパ節に対する合併効果。局所の腫瘍に対する合併療法の効果については、すでに本施設から太田、西村ら¹⁰⁾が、腫瘍の体積が50%以上縮小した症例を有効とすると、88%に有効であつたと報告している。中川⁶⁾は放射線単独療法で75%に有効例をみとめて居り、症例に差があるとしても合併療法の方が稍すぐれているという印象をうける。更に遠隔成績を症例構成の類似している加藤らの報告⁷⁾と比較すると、すでに示した如くⅢ—Ⅳ期進行例で、合併療法はその中間生存月数の改善に役立つ。しかしこれが必ずしもすぐに長期生存例の増加につながらない。特に扁平上皮癌では2年生存率は比較的成績が良いが、そのあと急激に悪くなる。その理由の1つとして次項にも示す如く、合併療法特にその同時併用によつて、病巣周囲健常肺に対する放射線の直接的な障害に加えて、全身抵抗性の減弱、白血球減少が加わつて肺炎を中心とする感染症の増加が特に高齢では屢々致命的となることがあげられよう。従つて今後この2つの治療法をどのように組合せてゆけば、一次効果の改善が遠隔成績につながるかを検討することが、進行期肺癌治療の重要な課題の1つである。

(3) 両者の使用量の減少による副作用の分散化。すでに頭頸部悪性腫瘍に対する5FUあるいは

はBLMと放射線との併用では、放射線単独療法よりもすくない線量で、放射線単独療法と同程度の成績をあげることができた報告を散見するが、肺癌では現在尚治療成功例がすくないので、両者の併用時にも両者共に単独使用の耐容量近く迄使用されることが多く、副作用を分散化させる余裕がないのが現状である。本施設ではI期癌成績が他施設の放射線治療を中心とした成績に比べてかなり悪い⁴⁾¹¹⁾¹²⁾。5000rads以上を照射したI期癌12例中の7例が70歳以上の高齢であること、同じく7例が組織学的に扁平上皮癌で且つ肺門型が主であつたことが主な原因であると思われる。扁平上皮癌の成績が2年迄は比較的良いがそれ以後急激に低下したことを考慮に入れると、老齢など主として全体的理由で手術が不可能であつた分化型早期癌の治療時には、時として合併療法によつて得られる利点よりも、併用による肺感染を中心とする全身抵抗性減弱という欠点がつよく表面にでて来る危険性が多いことに留意すべきであろう。

総 括

1. 本施設では昭和39年12月からの約8年間に399例の原発性肺癌に放射線治療を施行した。その中で放射線と抗癌剤による合併療法を施行したのは248例で、その3年及び5年生存率は第Ⅰ—Ⅲ期でそれぞれ4.2%及び3.7%であつた。その中間生存月数は9.6カ月であつた。この合併療法を他施設の放射線単独療法と比較すると、進展例である第Ⅲ—Ⅳ期では中間生存期間の改善がみとめられる。しかし種々の理由でこれが長期生存例の増加につながらない。

2. 腺癌及び小細胞性未分化癌では、この合併療法で、放射線単独療法にまさる成績があげられそうである。しかし扁平上皮癌特に老齢の早期例では、合併療法の適用あるいはその方法は慎重でなければならない。

3. 今後放射線と抗癌剤との合併療法の可否及び形式を、化学療法内科医との密接な協力の下に症例毎に検討してゆく必要がある。

(本論文の要旨は第17回日本肺癌学会総会シンポジウム及び第29回日本肺癌学会中部地方会にて報告した)。

(本研究は厚生省がん特別研究田崎重研究費の援助をうけた)。

文 献

- 1) 日本肺癌学会分類委員会：肺癌患者の記録と分類。癌の臨床, 14: 890—903, 1968.
- 2) 太田和雄：癌の化学療法。多剤併用療法, 1973, 日本新薬.
- 3) 栗原 登, 高野 昭：癌の治癒率の計算方法について。癌の臨床, 11: 628—632, 1965.
- 4) 梅垣洋一郎, 砂倉瑞良, 坪井栄孝, 北川俊夫：肺癌の放射線療法。癌の臨床, 21: 1229—1237, 1975.
- 5) 石川七郎, 吉村克俊, 山下延男, 鈴木 明, 成毛竜夫：肺癌 TNM 分類全国集計の成績と新しい病期分類。肺癌, 13: 145—154, 1973.
- 6) 中川英三：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.
- 7) 加藤敏郎, 小池修夫, 山科吉美子, 新部英男, 境野宏治, 松本満臣, 鈴木健一郎, 弥富晃一, 戸部竜夫：原発性肺癌の放射線治療。肺癌, 12: 339—350, 1972.
 - 8) 森田睦三, 母里知之, 林繁次郎：放線線と抗癌剤との併用療法, その臨床的意義。癌の臨床, 22: 153—157, 1976.
 - 9) 西村 稔：多剤併用療法, 癌と化学療法, 3: 34—40, 1976.
 - 10) 西村 稔, 太田和雄：生存期間より見た肺癌の治療成績。日本胸部臨床, 29: 441—447, 1970.
 - 11) 梅垣洋一郎, 砂倉瑞良：放射線治療による肺癌長期生存例の検討。内科, 22: 722—727, 1968.
 - 12) 加藤敏郎, 小池修夫, 新部英男, 山科吉美子, 境野宏治, 戸部竜夫：I期肺癌の放射線治療成績。肺癌, 13: 101—110, 1973.