

肺腫瘍治療効果の一評価法

群馬大学医学部放射線医学教室 (主任 戸部竜夫教授)

戸部 龍 夫 加藤 敏 郎 川島 勝 弘
 緩 目 一 郎 阿 部 政 雄 石 本 誠
 仁 尾 裕

(昭和43年9月26日受付)

Dose Response Curve of Lung Tumors

Tatsuo Tobe, Toshio Kato, Katsuhiro Kawashima

Ichiro Yonome, Masao Abe, Makoto Ishimoto and Yutaka Nio

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

(Director: Prof. T. Tobe)

Dose response curve of human tumor was obtained in recurrent 2 primary lung cancers and 5 metastatic tumors, measuring the diameter of them on serial roentgenograms.

It was assumed that the tumors regressed to a certain volume at the end of radiotherapy, and at the same time, they began to regrow. As the growth equation of recurrent tumors, followings were assumed.

$$\text{Gompertzian equation: } \frac{dV}{dt} = \alpha e^{-\mu t} V$$

$$\text{Logistic equation: } \frac{dV}{dt} = \alpha (K - V) V$$

$$\text{Mayneord's equation: } \frac{dV}{dt} = \alpha \left(1 - \frac{(R - D')^3}{R^3}\right) V$$

The minimum volume, to which the tumor had regressed following radiotherapy, was obtained by extrapolating the growth curve of the recurrent tumors to the point of termination of radiotherapy, then the volume fraction (v.f. = $\frac{\text{volume of tumor at the end of radiotherapy}}{\text{volume of tumor at the start of radiotherapy}}$) was calculated.

Total dose of fractionated irradiation, n times with d R, was converted to the equivalent single dose (D) by the formula $nd = Dn^{\theta}$ where $\theta = 0.22$ or 0.33

Supposing that the volume fraction in fractionated irradiation was equal to that in single dose irradiation, and one hit; multitargets type of response, extrapolation number (m) and D_0 were calculated. Followings were obtained;

$$\theta = 0.22: m = 1.67 \pm 0.18; D_0 = 350 \pm 190 \text{ R.}$$

$$\theta = 0.33: m = 2.45 \pm 0.31; D_0 = 225 \pm 125 \text{ R.}$$

緒 言

肺腫瘍の放射線治療の際、腫瘍のX線写真の陰影縮小経過は、腫瘍体積の減少を縦軸に、照射線量を横軸にとつた線量効果曲線として示すことが出来る。

このような患者の中で、腫瘍の再発を観察する

機会に遭遇した若干例について、その放射線治療効果の指標を求むべく、定量的取り扱いを試みたので報告する。

観察方法

以下1例をあげて説明する。

図1は、試験開胸により腺癌と判明した原発性

Fig. 1. Change of tumor size in a lung cancer patient

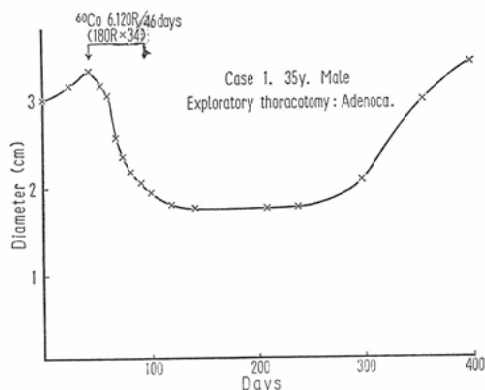
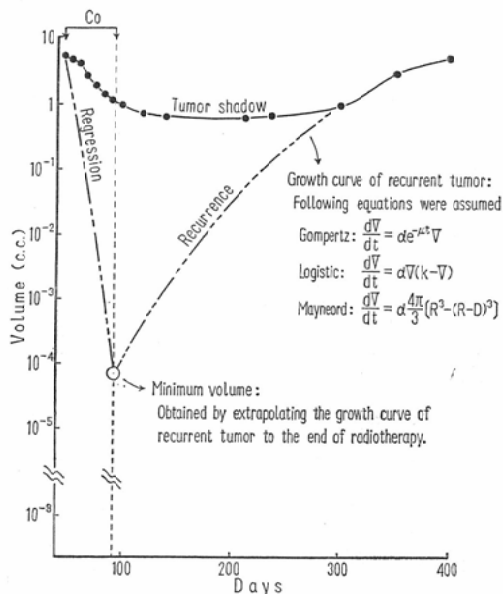


Fig. 2. Analysis of regression and recurrence of tumor in Case 1.



肺癌症例の腫瘍陰影の大きさを経時的に示したものである。 ^{60}Co - γ 線を 6,120R/46日 (180R $\times$ 34回) 照射して、直径約34mmの腫瘍陰影は縮小して18mmとなり、約150日間略々同大に止まっていたが、その後再び増大を認めた。これは腫瘍の見掛け上の変動を示すものであつて、実際には以下のごときものであると考えられる (図2)。

すなわち、一般にわれわれが見たり触知したりする腫瘍は、腫瘍細胞と間質から成る。さらに腫

瘍細胞については、すべてが同一の活性度で増殖しているのではない。ある細胞は旺んに分裂増殖し、ある細胞は増殖能にきわめて乏しく、またあるものは全く増殖せず、また腫瘍の中にはこれらの他に死滅して壊死巣を形成している細胞など種々のものが混在する。したがって増殖の観点からすると、腫瘍を構成する腫瘍細胞の generation time は、短かいものから長いものまで区々であり、ある平均値の周りに統計的な変動を示していると考えられる¹⁾。増殖に関与しない細胞 (non-growth fraction) または壊死に陥つた細胞は、間質を含めて g.t. がきわめて長いと見做し得る。

このような増殖活性を異にする細胞群がそれぞれ数を増し、またおのおの占める割合も絶えず変化しながら全体としては容積を増して行くのであろう。すなわち、腫瘍の大きさは、constant rate, exponential という単純な増殖経過を反映しているものではないと考えるべきであろう。

このような腫瘍増殖に対応するものとして、多くの数式が提唱されているが、その中から次の三式を採り上げてみた。

$$\text{Gompertzian equation: } \frac{dV}{dt} = \alpha e^{-\mu V} \quad \dots\dots\dots (1)$$

$$\text{Logistic equation: } \frac{dV}{dt} = \alpha V(K-V) = \alpha(K-V)V \quad \dots\dots\dots (2)$$

$$\text{Mayneord's equation: } \frac{dV}{dt} = \alpha \frac{4\pi}{3} [R^3 - (R-D)^3] = \alpha \left[1 - \frac{(R-D)^3}{R^3} \right] V \quad \dots\dots\dots (3)$$

上述の症例において、腫瘍は照射直後から縮小しはじめ、照射終了後もなお縮小し続けた後、可成り長期間に亘つて一定の大きさに止まり、次いで再び増大した。このような腫瘍陰影の変遷は次のごとく解釈しうる。

腫瘍細胞の生死は、照射終了の時点においてすでに運命づけられており、腫瘍中において死滅細胞が吸収される一方、他方では生残細胞が増殖しつづけ、これらの他に、間質、壊死巣などが混在している。腫瘍陰影は死滅吸収の過程がまさっている時期には縮小を、増殖細胞が優位になったと

きは増大を示したのであつて、この間に、両者拮抗し、かつ、間質などがその主体を占めて外観上陰影が変化しない時期が介在したと考える。すなわち、照射により、腫瘍は照射終了時にある任意の体積に減少し、そこから再発が始まつて、遂にはX線写真上腫瘍陰影の増大が認められたものとして取り扱う。したがつて、実測された再発曲線を照射終了時まで外挿すれば、その点は照射による腫瘍縮少の極限であり、かつここから再発したこととなる。

さて、本例について数学的取扱いをのべると以下のごとくである。

Volume fraction:

X線写真上で観察された再発の3時点における体積の実測値を、(1)、(2)または(3)式に代入することにより、それぞれの未知数 (α , μ , K , D') が得られる。この値を用いて、照射終了時の腫瘍体積を計算して、その縮少度を以下のごとくに volume fraction として表わす。

$$\text{volume fraction} = \frac{\text{照射終了時の腫瘍体積}}{\text{照射開始時の腫瘍体積}} \quad \dots\dots\dots (4)$$

Equivalent single dose (D):

dR 宛 n 回の分割照射であるから

$$nd = Dn^\theta \quad \dots\dots\dots (5)$$

によつて1回線量Dに換算する。

但し、回復係数 θ は、肺腫瘍について与えられていないが、皮膚反応を含めた正常組織および各種腫瘍について、大略0.22~0.33の間にあるとされているので²⁾³⁾、ここでは最小の0.22および最大の0.33の二者を用いて、Dに対する両極限値を算出した。

Extrapolation number (m); D_0 :

分割照射時および1回照射時のvolume fraction はそれぞれ、(180R×34回の分割照射は、 θ : 0.22の場合 2,840Rの1回線量となるので)

$$v.f. = \{1 - (1 - e^{-\frac{180}{D_0}})^m\}^{34} \quad \dots\dots\dots (6)$$

$$v.f. = \{1 - (1 - e^{-\frac{2840}{D_0}})^m\} \quad \dots\dots\dots (7)$$

この(6)(7)式から、one hit, multitargets と仮定して m; D_0 が求められた。

Table 1. Calculated values of Equivalent single dose, Volume fraction, Extrapolation number (m) and D_0 .

Case No.	Diagnosis	Tumor dose (d×n)	Equivalent single dose		Gompertz		Logistic		Mayneord	
			$\theta: 0.22$	$\theta: 0.33$	Vol. fraction	m D_0 $\theta: 0.22$	m D_0 $\theta: 0.33$	Vol. fraction	m D_0 $\theta: 0.22$	$\theta: 0.33$
1	Bronchogenic ca. (Adenoca.)	6,120 (180×34)	2,840	1,911	1.01×10^{-5}	2.0 240	2.5 150	1.40×10^{-3}	1.7 400	2.6 255
2	Bronchogenic ca. (Epidermoid ca.)	5,280 (240×22)	2,675	1,906	4.45×10^{-2}	1.5 760	2.15 490	8.79×10^{-2}	1.7 900	2.0 600
3	Metastasis of bronchogenic ca. (Epidermoid ca.)	3,750 (150×25)	1,880	1,298	5.72×10^{-3}	1.65 330	2.45 210	1.33×10^{-2}	1.65 390	2.3 250
4	Tumor in the floor of mouth (Pleomorphic adenoma)	2,700 (75×36)	1,238	827	8.08×10^{-6}	2.05 98	3.5 64	6.84×10^{-4}	1.75 160	2.7 100
A ₁	Cubital tumor (Hemangioblastoma)	2,952 (123×24)	1,470	1,034	9.80×10^{-3}	1.65 290	2.4 190	2.27×10^{-2}	1.6 360	2.25 225
5 A ₂	"	3,300 (165×20)	1,710	1,228	1.14×10^{-2}	1.6 350	2.5 230	3.06×10^{-2}	1.6 440	2.25 280
B	"	2,952 (123×24)	1,470	1,034				3.30×10^{-3}	1.65 240	2.6 150

Dose was indicated with R. (1R=0.96 rads) In Case 5, three tumors were observed. A₂ was a recurrence of A₁.

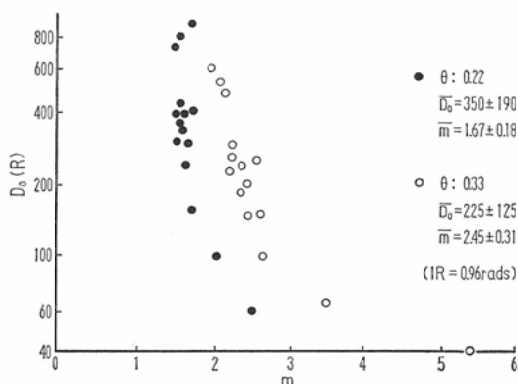
観察結果

上述のごとくにして、第1例を含め、原発性肺癌2例、転移性肺腫瘍3例の5症例、総計7個の腫瘍を観察した。

その結果は表1に示すごとくであり、照射終了時の volume fraction, その時の doubling time また、 θ として二通りの値をとった際の m , D_0 が一括して示されている。

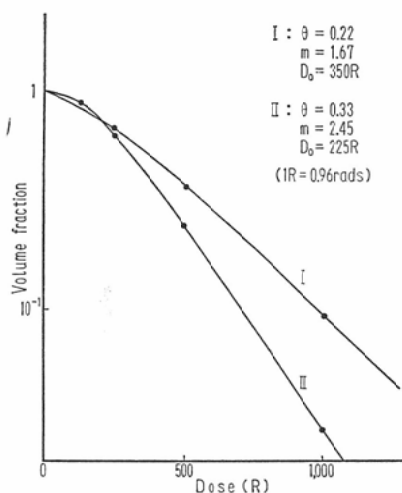
棄却検定により、ずれの著しく大きい計算値を除いて、 m , D_0 の分布を示したものが図3であ

Fig. 3. Distribution of m and D_0 .



As a result of evaluating a critical region for the data in Table 1 with a significant level of 5%, 3 values of them were rejected.

Fig. 4. Dose response curve of lung tumors



り、 $\theta: 0.22$ の場合、 $m = 1.67 \pm 0.18$, $D_0 = 350 \pm 190$, $\theta: 0.033$ の場合、 $m = 2.45 \pm 0.31$, $D_0 = 225 \pm 125 R$ となつた。また、これらの値を用いて線量効果曲線を描くと、図4のごとくである。

考 案

最近の放射線生物学の進歩の1つに、線量効果曲線に関する Puck-Marcus⁵⁾ 以来の諸家の成果をあげることが出来る。これを根拠として放射線治療法の指針を求めることが期待されるが、然しこれら実験系における知見が臨床例にそのまま適用し得ないことは当然であつて、今後両者間の懸隔を埋める努力が重要な課題であろう。

われわれは先に、照射治療中の肺腫瘍の縮少を定量的に観察することを試み、放射線感受性に関し若干の知見を得たが、たまたま制圧に失敗して再発をみた症例において、以上のごとく考察をすすめてみた。

すなわち、臨床例の観察から、人肺腫瘍の線量効果曲線として、 $m = 1.67 \pm 0.18$, $D_0 = 350 \pm 190 R$ ないし $m = 2.45 \pm 0.31$, $D_0 = 225 \pm 125 R$ なる値を推定した。この値は、実験系における諸家の成績に可成り近似したものといえよう。

本観察は、腫瘍の増殖、照射による縮少に関する一つの考えを述べたものであつて、照射によつて変化した腫瘍環境が腫瘍に与える効果などの間接的、二次的効果を分離して考察しておらず、検討さるべき幾多の推論的な面を明らかに残している。然しこのような取り扱いを行なうことによつて、放射線生物学的知見、すなわち、腫瘍致死線量、換言すれば放射線生物学的治癒線量と、臨床的知見すなわち、臨床的腫瘍致死線量との懸隔を、腫瘍環境など間接効果に由来するものとしてより一層客観的に把握しうる1つの手段を提供するものと期待される。

今後このような点に留意しつつ、さらに検討を重ねたいと考える次第である。

結 論

肺腫瘍の放射線治療後に再発を来した症例において、線量効果曲線の推測を試みた。すなわち、腫瘍は照射終了時にある任意の体積に縮少し、こ

こから直ちに再増殖を始めたと考え、且、再発曲線は、Gompertz; Logistic または Mayneord の式にしたがうものとした。再発曲線を照射終了時まで外挿すると、該時点における腫瘍体積が求められる。分割照射線量を1回線量に換算し、両者における腫瘍縮少は等しいものと仮定して、extrapolation number: m および D_0 を求めた。

その値は、 $D_0: 1.67 \pm 0.18 \sim 2.45 \pm 0.30$; $D_0: 350 \pm 190 \text{ R} \sim 225 \pm 125 \text{ R}$ となつた。

本論文の要旨は、第26, 27回日本医学放射線学会総会

において口演した。

References

- 1) Barrett, J.C.: J. Nat. Cancer Inst., 37 1966, 443—450.
- 2) DuSault, L.A.: Am. J. Roentgenol., 75 1956, 597—606.
- 3) Ellis, F.: Brit. J. Radiol., 36 1963, 153—162.
- 4) Fowler, J.F. & Stern, B.E.: Brit. J. Radiol., 33 1960, 389—395.
- 5) Puck, T.T. & Marcus, P.I.: J. Exp. Med., 103 (1956), 653—666.