

肺非小細胞癌の放射線治療における 有効な照射法に関する臨床的研究

岡崎 篤^{*1}, 篠崎 淳^{*1}, 馬場 貞明^{*1}
前原 忠行^{*1}, 末松 直美^{*2}, 山口 和克^{*2}

CLINICAL STUDIES OF EFFECTIVE FRACTIONATION REGIMEN IN RADIOTHERAPY FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Atsushi OKAZAKI^{*1}, Jun SHINOZAKI^{*1}, Sadaaki BABA^{*1}, Tadayuki MAEHARA^{*1},
Naomi SUEMATSU^{*2} and Kazuyoshi YAMAGUCHI^{*2}

(Received 17 January 1991, accepted 14 February 1992)

Abstract Clinical studies of different fractionation regimens have been evaluated for 56 cases with non-small cell lung cancer irradiated over 60 Gy from July, 1985 to December, 1989. Eleven to 19 patients were treated annually by one of four treatment regimens: ① Conventional fractionation [C-f: 2 Gy/Fr, 5 Frs/W; 11 cases], ② Boost therapy [B-t: 40 ~ 50 Gy/4 ~ 5 Wks → 4 ~ 5 Gy/Fr, 2 ~ 3 Frs/W; 19 cases], ③ Hyperfractionation [H-f: 1.1 ~ 1.2 Gy × 2 Frs/Day, 5 Days/W; 11 cases], ④ Dose increment [D-i: 1.8 Gy → 2.2 (2.4) Gy → 2.6 (3.0) Gy/Fr, at intervals of 1 to 2 weeks, 5 Frs/W; 15 cases]. The effectiveness of these four regimens against primary tumors was analyzed for initial response, clinical course after radiotherapy, autopsy findings, radiation injuries and prognosis. The following results were obtained. 1) Complete response rate by D-i • B-t • C-f • H-f relative to tumor size; and the regimens were 0% • 100% • 50% effective in 9 cases with tumors 3 cm or less in diameter, 29% • 20% • 12.5% • 0% in 27 cases with tumors 3.1 to 6 cm in diameter and 29% • 12.5% • 0% • 0% in 20 cases with tumors 6.1 cm or larger. 2) Cases with tumors 3 cm or less in diameter treated by B-t or D-i showed no tumor regrowth during observation for 8 to 54 months. Moreover in cases with tumors 3.1 cm or larger, both regimens were superior to others in the periods required for regrowth ($P < 0.05 \sim 0.001$). 3) One of 24 autopsy cases was free of cancerous cells in the primary site (Ef. 3). Five cases showed moderate radiation effects (Ef. 2). These 6 cases, including 4 with tumors over 3.1 cm in diameter, had been irradiated with B-t or D-i except for 1 with C-f. 4) Radiation injuries were within acceptable limits although augmentation of radiation pneumonitis had been incessantly taken by a feeling of unrest in cases irradiated with B-t and D-i. 5) Cumulative survival rate showed C-f • B-t • D-i > H-f ($P < 0.05$). However, 9 cases that survived more than 1 year without local recurrence had been irradiated with B-t or D-i. The above results indicate that fractionation regimens with B-t or D-i are hopeful for control of primary tumors; resulting in improved prognosis in non-small cell lung cancer. We are thus going to start study of dose-increment radiotherapy combined with boost therapy.

Key words: Non-small cell lung cancer, Radiotherapy, Boost therapy, Dose increment

^{*1} 関東通信病院 放射線科 (〒141 東京都品川区東五反田 5-9-22)

Department of Radiology, Kanto Teishin Hospital, 5-9-22, Higashi-Gotanda, Shinagawa-ku, Tokyo 141, Japan.

^{*2} 関東通信病院 病理学検査科 Department of Pathology, Kanto Teishin Hospital.

緒 言

原発性肺癌は生物学的悪性度が高く、I・II期症例でも経過中に遠隔転移を生ずる頻度が高率であり、これが予後を不良としていることは明らかである¹⁾。さらに、実際の臨床においては発見時III・IV期症例が60%にも達し、多くの進行症例が放射線治療の対象とされてきた。遠隔転移の認められていない肺非小細胞癌の放射線治療における予後因子として報告されているものはPS、年齢、組織型、発生部位、T因子、N因子、過去6カ月以内の体重減少、放射線治療技術などである²⁻⁵⁾。しかし、根治的放射線治療が行われた症例の局所制御率は高くはなく、腫瘍径3~4 cm以下でもせいぜい60%程度、腫瘍径6 cm以上では20%以下となり⁶⁾、決して満足すべきものではない。従って、Coxら⁷⁾が強調しているごとく、胸郭内病変を制御することが今なお長期生存を期待しうる必要条件であることに変わりはないと考えられる。われわれは、肺非小細胞癌の原発巣を制御させうる有効な外部照射法について検討を重ね、若干の知見を得たので報告する。

研究対象

1) 対象症例

1985年7月から1989年12月までの4年6カ月間に関東通信病院放射線科に登録された肺非小細胞癌は121例で、このうち原発巣を含めて放射線治療が行われた67例中60 Gy以上照射しえた56例を対象とした。なお、60 Gy未満の11例はIII期2例、IV期9例で、総線量は2~50 Gy (平均32 Gy)であった。これらは転院1例を除き、いずれも照射開始時の全身状態または腫瘍の進展状態から判断して治療を打ち切った症例であり、照射による急性障害が原因で中止された症例はなかった。Table 1に対象症例の内訳を示した。各照射法の症例数は単純分割照射法 (C-f): 11例、Boost therapy 併用照射法 (B-t): 19例、多分割照射法 (H-f): 11例、線量漸増照射法 (D-i): 15例であった。いずれも男性が多く、平均年齢は60歳前後、Performance status (PS) が2以上であった症例の割合は70%以上を占めていた。病期ではB-tにI・II期症例が若干多く、腫瘍径でもB-tに3 cm以下の症例がより多く含まれていたが有意差は認められなかった。一方、組織型ではB-tに腺癌症例が扁

Table 1. Characteristics of patients

	C-f 11 cases	B-t 19 Cases	H-f 11 Cases	D-i 15 Cases
Sex : Male	10	11	8	12
Female	1	8	3	3
Age : Mean	64	61	54	58
PS : ≥ 2	8	15	9	11
Stage : I	1	3	0	1
II	0	1	0	1
III	7	9	6	10
IV	3	6	5	3
Tumor size (cm)				
0 < ≤ 3	2	6	0	1
3 < ≤ 6	8	5	7	7
6 <	1	8	4	7
Histology				
Sq. cell ca.	8	7	7	10
Adenoca.	2	12	3	4
Large cell ca.	1	0	1	1

C-f, B-t, H-f and D-i are described in Table 2.

Table 2. Fractionation regimen in clinical studies

Conventional fractionation (C-f)	2 Gy/Fr, 5 Frs/W.
Boost therapy (B-t)	40~50 Gy/4~5 Wks → 4~5 Gy/Fr, 2~3 Frs/W.
Hyperfractionation (H-f)	1.1~1.2 Gy×2 Frs/Day, 5 Days/W.
Dose increment (D-i)	1.8 Gy → 2.2 (2.4) Gy → 2.6 (3.0) Gy/Fr, 5 Frs/W. Individual dose was increased at intervals of 1 to 2 weeks.

Table 3. Fractionation regimen and total dose (Gy)

	0<T≤3 cm		3<T≤6 cm		6 cm<T	
	Total dose	Mean	Total dose	Mean	Total dose	Mean
C-f	60~70	65	60~70	69	70	70
B-t	60~80	72	72~85	76	72~80	75
H-f	—	—	61~79	73	72~84	76
D-i	70	70	69~76	72	60~84	73

T: Tumor size

平上皮癌症例よりも明らかに多く含まれており、他の照射法との間に有意差が認められた ($P<0.1\sim0.001$)。なお CDDP を含む多剤併用化学療法が施行された症例は 33 例で、いずれも放射線治療前であった。

2) 照射方法

上記 4 年 6 カ月間に、従来の単純分割照射法に加え各種照射法を臨床に応用してきた (Table 2)。実際には、C-f → B-t → H-f → D-i と年次的に試行錯誤してきた。このため各照射法において症例の選択は行われていない。治療開始時の照射野は原則として原発巣、同側肺門および縦隔を含めた。肺門、縦隔への総線量は、リンパ節腫大なしと判定された症例では 40~50 Gy とした。一方、リンパ節腫大ありと判定された症例では、各照射法とも 40~50 Gy 以降漸次照射野を縮小し 60 Gy 程度まで照射した。この場合、可能な限り斜入射対向 2 門にて脊髄を照射野からはずした。なお、1 回 4~5 Gy の Boost therapy は原発巣に対してのみ可及的小照射野 (16~64 cm², 平均 34 cm²) で行った。また線量漸増照射法では、照射野が 100 cm² を越すような場合および食道または脊髄が半分以上照射野に含まれる状態では、1 回線量 2.4 Gy 以上で Field within a field 法⁸⁾ を用い、線量増加分は明らかな腫瘍の進展範囲 (主として原発巣) に

とどめた。各照射法による原発巣の総線量は Table 3 に示した。なお、H-f 以外の照射法について総線量を TDF⁹⁾ に換算すると、C-f: 82~115 (109±11), B-t: 124~151 (139±7), D-i: 113~153 (131±13) となり、C-f に対し B-t, D-i の TDF 値は明らかに大きく有意差が認められた ($P<0.01$)。治療装置は Linac 10 MV X 線を主として用いたが、症例によっては ⁶⁰Coγ線を併用した。

研究方法

原発巣に対する照射効果を臨床的ならびに病理組織学的に検討するとともに、放射線障害の程度、予後についても若干の検討を加えた。追跡調査は、1990 年 11 月に行った。なお、各照射法間の対象症例と得られた結果の比較は χ^2 検定および Yate の連続補正による χ^2 検定にて、腫瘍の増殖抑制率と生存率は Kaplan-Meier 法を用いて算出し、Generalized Wilcoxon test により有意差検定を行った。

1) 放射線治療による一次効果の判定

肺癌取り扱い規約¹⁰⁾ に従って縮小率を算出し評価した。なお、化学療法併用の有無は考慮しなかった。実際には、放射線治療開始時に撮影された胸部単純 X 線写真上の腫瘍径を基準とし、照射終了後 1~2 カ月の時点における胸部単純 X 線写真と

比較した。

2) 放射線治療後の経過—腫瘍増大までの期間

主として2～4週間間隔で撮影された胸部単純X線写真を用いたが、CTや気管支鏡所見なども可能な限り取り入れて評価した。そして腫瘍増大までの期間を増殖抑制期間と見做し、各照射法ごとに増殖抑制率を求め有効性を比較した。この場合、腫瘍増大をきたす前に死亡した症例はすべて消息不明例として扱った。

3) 剖検時における原発巣の所見

剖検が行われた24例について原発巣の状態を病理組織学的に検討した。すなわち、肺癌取扱い規約の組織学的判定基準(Ef. 0～3)に従って照射効果を分析した。

4) 放射線障害の程度

肺、食道、心臓、脊髄に対する放射線の影響を臨床的に検討した。すなわち、照射開始時から照射終了後3～4カ月までの急性・亜急性期および照射終了後6カ月以降の慢性期について各照射法による障害の程度を比較した。とくに、急性・亜急性期の肺障害(単純X線写真、症状)と食道障害(症状)については、重症度をGrade I: 症状・所見が軽度で治療の遂行に全く支障をきたさなかったもの; Grade II: 症状・所見が明らかであるが治療の中断には至らなかったもの; Grade III: 症状・所見が高度で治療を一時中断したものおよび照射終了後では積極的な処置を必要としたものに分類し評価した。

Table 4. Initial response by tumor size and fractionation regimen

	0 < T ≤ 3 cm			3 < T ≤ 6 cm			6 cm < T		
	CR	PR	NC	CR	PR	NC	CR	PR	NC
C-f	1/2 (50)	1/2 (50)	0/2 (0)	1/8 (12.5)	6/8 (75)	1/8 (12.5)	0/1 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)
B-t	6/6 (100)	0/6 (0)	0/6 (0)	1/5 (20)	4/5 (80)	0/5 (0)	1/8 (12.5)	6/8 (75)	1/8 (12.5)
H-f	—	—	—	0/7 (0)	5/7 (71)	2/7 (29)	0/4 (0)	3/4 (75)	1/4 (25)
D-i	0/1 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)	2/7 (29)	5/7 (71)	0/7 (0)	2/7 (29)	5/7 (71)	0/7 (0)

T: Tumor size, (): %

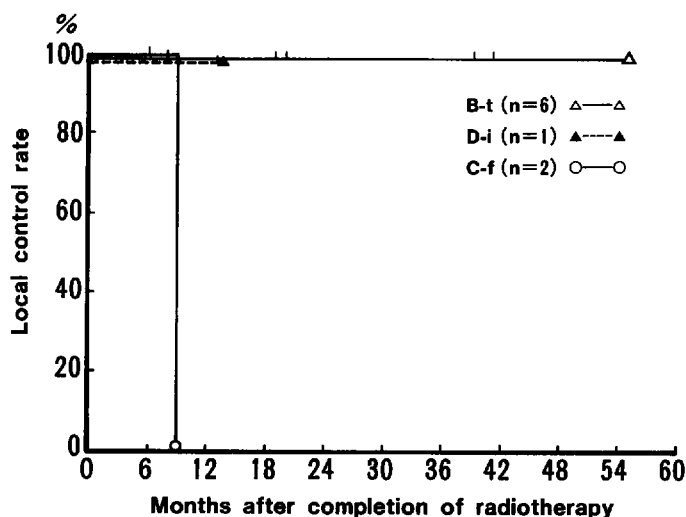


Fig. 1. Local control curves according to fractionation regimen.
—Tumor size: ~3 cm—

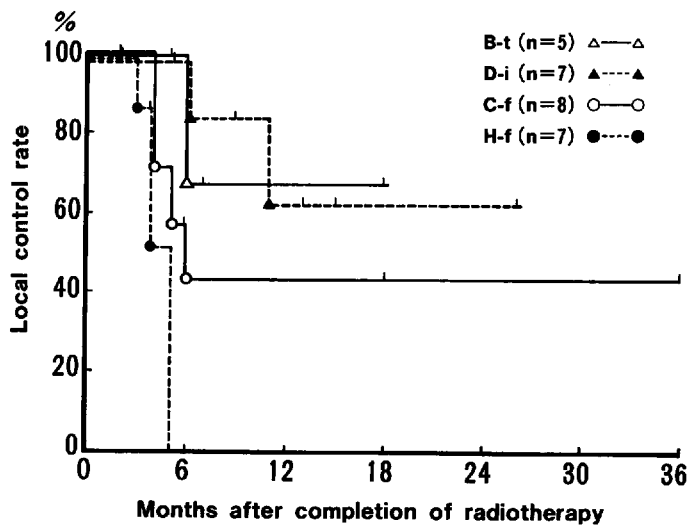


Fig. 2. Local control curves according to fractionation regimen.
—Tumor size: 3.1~6 cm—

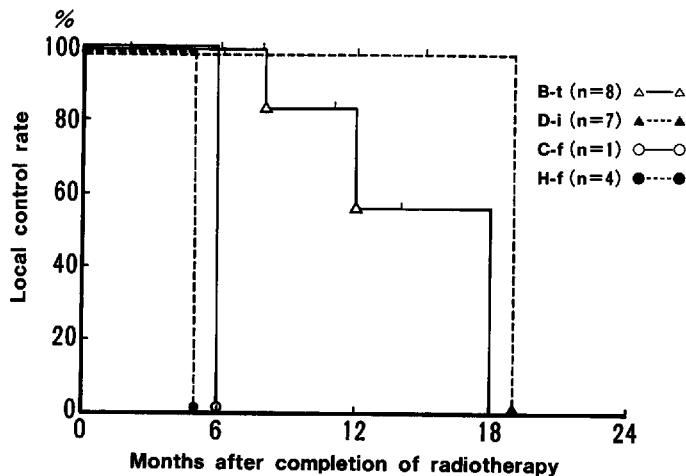


Fig. 3. Local control curves according to fractionation regimen.
—Tumor size: 6.1 cm~—

5) 予 後

病期および腫瘍径別の生存率で各照射法を比較するには症例数が不十分であるため、全体の生存率で可及的に検討した。

結 果

1) 各種照射法による一次効果 (Table 4)

腫瘍径 3 cm 以下の症例では B-t で 6 例すべてが CR と判定された。なお CR+RP 率は治療症例のなかった H-f を除きいずれも 100% であった。一

方、腫瘍径 3.1~6 cm での CR 率は D-i: 29%, B-t: 20%, C-f: 12.5%, H-f: 0%; CR+PR 率は D-i・B-t: 100%, C-f: 87.5%, H-f: 71% であった。さらに、腫瘍径 6.1 cm 以上の症例においても CR 率は D-i: 29%, B-t: 12.5%, C-f・H-f: 0%; CR+PR 率は D-i・C-f: 100%, B-t: 87.5%, H-f: 75% であった。よって CR 症例の割合は、従来の単純分割照射法 (C-f) よりも Boost therapy 併用照射法 (B-t) および線量漸増照射法 (D-i) で若干多かったが、統計学的有意差は認められなかった。なお、多分割照射法

Table 5. Pathological examination of primary sites at autopsy

	0<T≤3 cm			3<T≤6 cm			6 cm<T		
	Ef. 0・1	Ef. 2	Ef. 3	Ef. 0・1	Ef. 2	Ef. 3	Ef. 0・1	Ef. 2	Ef. 3
C-f	1	1	0	5	0	0	1	0	0
B-t	0	1	0	2	0	0	3	1	1
H-f	—	—	—	2	0	0	2	0	0
D-i	—	—	—	0	1	0	2	1	0

T: Tumor size

Table 6. Acute and subacute radiation injuries

	Pneumonitis (Grade)			Esophagitis (Grade)		
	I	II	III	I	II	III
C-f	7(5)	4(2)	0	4(2)	4(4)	0
B-t	9(2)	10(8)	0	7(1)	7(6)	1(1)
H-f	8(4)	3(3)	0	4(1)	5(5)	1(1)
D-i	8(5)	6(4)	0	6(2)	6(4)	0

(): Radiotherapy combined with chemotherapy

(H-f) で CR となった症例はなく、今回試みた 1 回線量の節開では有効性を確認しえなかった。

2) 放射線治療後の経過—腫瘍増大までの期間 (Fig. 1~3)

進行症例が多いため、原発巣の状態を必ずしも長期観察できない所に問題はあるが、累積増殖抑制率で可及的に分析を試みた。

腫瘍径 3 cm 以下の症例をみると、B-t の 6 例および D-i の 1 例では 8 カ月から最長 54 カ月までいずれも腫瘍の増大は認められていない。一方、腫瘍径 3.1~6 cm の 1 年増殖抑制率は C-f: 43%, B-t: 67%, H-f: 0%, D-i: 62%; 腫瘍径 6.1 cm 以上では C-f: 0%, B-t: 56%, H-f: 0%, D-i: 100%であった。各照射法の症例数が少ないため腫瘍径 3.1 cm 以上の症例について累積増殖抑制曲線を比較してみると、B-t と D-i の間に差異は認められなかったが、B-t>C-f ($P<0.05$), B-t>H-t ($P<0.001$), D-i>C-f ($P<0.025$), D-i>H-f ($P<0.001$)となり、B-t・D-i と C-f・H-f の間には有意差が認められた。以上より、Boost therapy 併用照射法 (B-t) および線量漸増照射法 (D-i) の有効性が示唆された。

3) 剖検時における原発巣の所見 (Table 5)

原発巣の照射効果が Ef. 3 と判定された症例は 24 例中わずか 1 例であった。本例は腫瘍径 6.1 cm

以上で、Boost therapy 併用照射法が施行されていた。一方、Ef. 2 と判定された症例は 5 例で、このうち 3 例は腫瘍径 3.1 cm 以上あった。とくに腫瘍径 3.1 cm 以上の症例ではいずれも Boost therapy 併用照射法または線量漸増照射法が施行されていた。

4) 放射線障害の程度

(1) 急性・亜急性期の障害 (Table 6)

放射線肺炎は各照射法とも Grade III と判定された症例はなかったが、Grade II の頻度は C-f と比較すると H-f で最も低く、逆に B-t と D-i では増加傾向が認められた。放射線食道炎は B-t と H-f で各 1 例ずつ Grade III と判定されたが、Grade I, II は各照射法ともほぼ同頻度であった。なお、両者とも Grade II 以上では化学療法併用例が多く含まれていたが、各照射法間に有意差は認められなかった。

(2) 慢性期の障害

照射終了後、腫瘍の増大が認められない状態で経過観察しえた症例は、6 カ月以上: 34 例、12 カ月以上: 16 例、24 カ月以上: 5 例であった。長期観察症例が少ないため、各照射法による放射線肺線維症の程度を厳密に比較することはできないが、いずれにおいても重篤な肺機能障害をきたした症

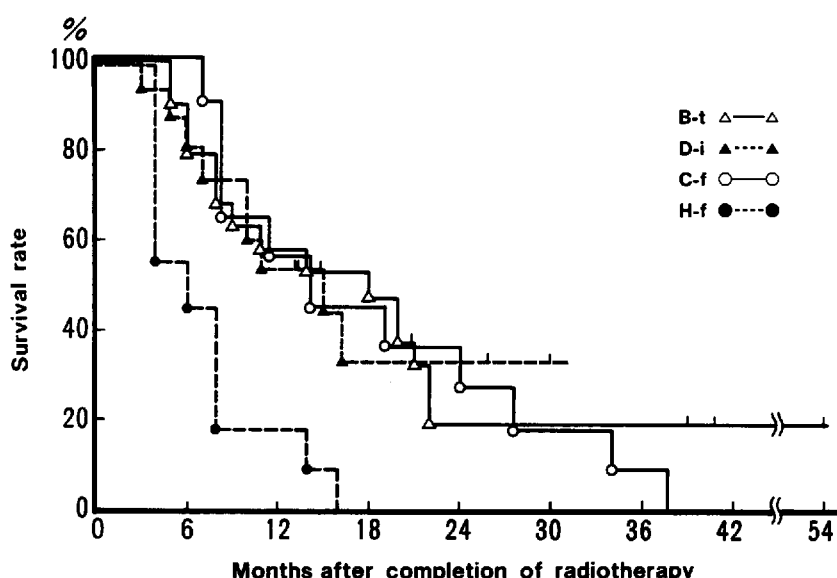


Fig. 4. Survival curves according to fractionation regimen.

例はなかった。また、食道では狭窄などの障害は認められなかった。

なお、急性・亜急性期から慢性期を通じて放射線脊髄症や放射線心障害の発症も認められていない。

5) 予後 (Fig. 4)

各照射法による1年・2年累積生存率は、C-f: 55%・27%, B-t: 58%・19%, H-f: 18%・0%, D-i: 53%・33%であり、C-f・B-t・D-iとH-fとの間に有意差が認められた ($P < 0.05$)。なお、C-f, B-t, D-iの各照射法間に有意差はなかったが、B-tとD-iにおいては局所非再発状態で1年以上生存中の症例がB-tで4例、D-iで5例含まれていた。

考 察

肺非小細胞癌に対する分割照射法は1回線量1.8～2.0 Gyで週5回、総線量60 Gy程度照射する通常の単純分割照射法が障害と効果の両面からみてすぐれた照射法であるとされ、現在に至るまで長年にわたって行われてきた¹¹⁾。しかし本照射法による局所制御率は森田ら⁶⁾、中川¹²⁾、Perez¹³⁾の報告をまとめると、腫瘍径3～4 cm以下では60%、4～6 cmでは40%、さらに6 cmをこえると10～20%程度となってしまう。治療に要する最適な

照射法とは必ずしも言えない。この間にも放射線生物学的因子を考慮に入れた照射法として Split course 照射法¹⁴⁾、不均等分割照射法¹⁵⁾、1回線量を種々変えた均等分割照射法¹⁶⁾、週1回大線量照射法¹⁷⁾などが試みられてきたが、広く支持されるほどの効果は得られていない。これに対し、最近では新しい照射法として多分割照射法が注目され臨床に応用されつつある¹⁸⁾。われわれも単純分割照射法にまさる有効な外部照射法に関し、1985年7月以来検討を重ねてきた。その結果、多分割照射法 (H-f) の有効性は全く認められなかったが、Boost therapy 併用照射法 (B-t) と線量漸増照射法 (D-i) では、単純分割照射法 (C-f) よりも有望な照射法となりうる可能性が示唆された。すなわち、①原発巣に対する照射効果: まず一次効果についてみると、腫瘍径3.1 cm以上においてはC-fに対しB-tとD-iではCR率およびCR+PR率とも高く、照射後の経過も腫瘍径3 cm以下では腫瘍の増大が認められた症例はなく、3.1 cm以上でも腫瘍増大までの期間が有意に延長していた。また剖検症例でも原発巣の照射効果はB-tとD-iで有効症例が多く認められた。ところで、B-tとD-iではC-fに比し主癌巣の総線量が明らかに増加していた。この点、今回C-fの総線量が少なかった分だけ

相対的に照射効果の低下をまねいた可能性は否定しえない。しかし、C-fによる肺非小細胞癌の治療に要する至適線量は長年の研究から70 Gy程度とされているため、線量の更なる増加は放射線障害を増強させることはあっても照射効果向上への寄与は乏しいと考えられた^{4,19)}。②予後: C-fとB-t, D-iとの間に明らかな差異が認められなかったが、B-tとD-iには局所非再発状態で1年以上生存中の症例が含まれていることから、さらに観察期間をおくとともに症例を重ね、IV期症例を除いて検討する必要があるものと考えられた。③放射線障害の程度: 各照射法間に明らかな差異は認められなかった。しかもB-tとD-iではC-fに比し主癌巣の総線量が多かったにもかかわらず、B-tで放射線食道炎 Grade III が1例認められた以外には重篤な障害の発生した症例はなかった。これはB-tでは原発巣のみを含めた小照射野であったこと、D-iでも1回線量2.4 Gy以上では主としてField within a field法を用い、線量増加分は明らかな腫瘍の進展範囲にとどめたためと考えられた。なお、化学療法が先行された症例に対しても照射野の大きさに配慮するなら、C-fやH-fのみならずB-t, D-iにおいてもFull doseの照射を安全に施行しうることが示唆された²⁰⁾。そこで以下、新たに試みた照射法について放射線生物学的因子をふまえ考察を加えた。

1) Boost therapy 併用照射法について

一般に酸素に富んだ腫瘍細胞の多くはその D_0 値が1~2 Gyの間に存在し、低酸素細胞では D_0 は4 Gy以上にもなると言われている²¹⁾。肺非小細胞癌の放射線治療では、腫瘍が小さい場合には、1回2 Gy、週5回の単純分割照射でも総線量60 Gy程度で約60%の症例に局所制御が可能である⁶⁾。この事実は、小さな腫瘍では細胞周期の放射線感受性も重要ではあるが、再酸素化が速やかにかつ効果的に起っていることが推測される²²⁾。しかし、腫瘍径が6 cmを越えるような大きな腫瘍に対しては、単純分割照射で局所制御を得ることはほとんど不可能である⁶⁾。このような大きな腫瘍では、①腫瘍壊死巣の増加に伴い腫瘍細胞の増殖分画の割合が増加すること、②低酸素細胞の占める割合も相対的に多くなり照射後の再酸素化が効果

的に起こりにくい状態になっていること、③腫瘍一宿主関係で宿主側の優位性が保持できなくなること、などが考えられる。そこで、分割照射による抗腫瘍効果をさらに向上させるため、単純分割照射にBoost therapyとして1回4~5 Gyの大線量照射の併用を試みた結果、臨床的にも病理組織学的にもその有効性が認められた。これは主として低酸素細胞に対する致死効果に加え、効果的な再酸素化にも寄与した可能性がある²³⁾。なお、本法はすでに早川ら²³⁾が神経膠芽種の術後照射に試みており、その有用性が報告されている。

2) 線量漸増照射法について

分割照射ではそれぞれの照射前後で腫瘍細胞周期時間や各期の長さ、さらに腫瘍内の結合組織や血管分布に変化が生ずるため、放射線感受性もつねに一定の状態ではありえない²⁴⁾。また寺島ら²⁵⁾によると、各細胞周期別の放射線感受性の変動は主として D_0 の差異によると考えられている。このため、とくに大きな腫瘍では照射回数に伴って腫瘍細胞全体としての放射線感受性は低下し、逆に D_0 は大きくなっていくことが容易に想像される。さらに、腫瘍細胞中に存在するClonogenic cellsは照射開始後に一旦増殖を停止するものの、照射中一定の期間をおいて急速に再増殖する危険性を有していることが実験的にも臨床的にも指摘されている^{26,27)}。このような状況下において根治的放射線治療を施行する場合、単純分割照射のごとき一定の線量配分で終始することには矛盾を感じる。そこで単純分割照射法とBoost therapy併用照射法とのギャップを埋める形で線量漸増照射法を提案した。対象症例が少ないため断定することはできないが、線量漸増照射法ではBoost therapy併用照射法とともに単純分割照射法に優る有効症例が認められており、期待しうる照射法と考えられた。ところで、最近Withersら²⁸⁾は単純分割照射が行われた頭頸部扁平上皮癌症例について50%腫瘍治癒線量と治療期間との関係を分析した結果、照射開始後3~4週以降では腫瘍の再増殖が認められることを指摘し、この再増殖に対して0.6 Gy/日の線量増加が必要であると述べている。これは線量漸増照射法の意義を検討する上で重要な知見と考えられた。

3) 多分割照射法について

本法は時間因子の面からは正常組織障害の軽減を目的としており、腫瘍組織の根治を目的とした Boost therapy 併用照射法や線量漸増照射法とは異なった発想である。しかも従来とほぼ同じ治療期間でより多くの総線量を照射でき、局所制御率が向上すると考えられている。すなわち、1 回線量を小さくすることにより治療可能比を向上させることができるかとされている¹⁹⁾。しかし、今回試みた 1 回 1.1~1.2 Gy で 1 日 2 回照射する Hyperfractionation では、他の照射法に比しその効果は明らかに不良であった。これは 1 回線量が小さすぎるため抗腫瘍効果が低下したものと考えられる。この点に関し Thames ら²⁹⁾、Sounders ら³⁰⁾ も述べているように肺非小細胞癌のような増殖速度が中等度と考えられる腫瘍に対しては Hyperfractionation よりも 1 回線量 1.5 Gy 前後で 1 日 2~3 回照射する Accelerated hyperfractionation の方がよいと考えられた。

新しい分割照射法は放射線生物学的知見をふまえ、Hyperfractionation や Accelerated hyperfractionation を中心として今後ますます研究が進むものと予想される³¹⁾。われわれは今回の検討結果に基づいて、現在 Boost therapy を取り入れた線量漸増照射法に期待を寄せ、慎重に臨床応用を試みている。

結 語

肺非小細胞癌の原発巣に対する有効な外部照射法について、1985 年 7 月から単純分割照射法→Boost therapy 併用照射法→多分割照射法→線量漸増照射法と年次的に検討を重ね、以下の結果を得た。

1) 従来の単純分割照射法と比較し、多分割照射法の有効性は今回試みた 1 回線量 1.1~1.2 Gy の範囲では認められなかった。

2) Boost therapy 併用照射法と線量漸増照射法においては、いずれも一次効果、腫瘍増大までの期間、剖検所見とも単純分割照射法に比し優れた効果を示す症例が多く認められた。さらに放射線障害の程度も許容範囲であったことから、治療成績の向上に寄与する有望な照射法となりうる可能性が示唆された。

3) 上記の結果に基づいて、現在 Boost therapy を取り入れた線量漸増照射法について慎重に Trial を行っている。

稿を終えるに当たり、御協力を頂きました当院呼吸器科（部長：鶴沢 毅先生）および呼吸器外科（主任医長：山田隆一先生）の諸先生方に厚く感謝の意を表します。なお、本研究は平成 1・2 年度関東通信病院附属医用情報研究所個別研究費の援助を受けた。また、本論文の要旨は第 98 回日本肺癌学会関東部会、第 3 回日本放射線腫瘍学会学術大会において発表した。

文 献

- 1) Emami, B., Perez, C. A.: Carcinoma of the lung. In Principles and Practice of Radiation Oncology. Perez, C. A. and Brady, L. W. (Eds.). Lippincott. 1987, pp. 650-683.
- 2) 森田皓三, 不破信和, 内山幸男: 非小細胞肺癌に対する放射線治療後の累積生存曲線の解析。癌の臨床 36: 135-141, 1990.
- 3) Petrovich, Z., Stanley, K., Cox, J. D.: Radiotherapy in the management of locally advanced lung cancer of all cell types: Final report of randomized trial. Cancer 48: 1335-1340, 1981.
- 4) 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 18: 1821-1830, 1983.
- 5) 川村暢子: 非切除、非小細胞肺癌の放射線治療における予後因子。日放腫会誌 2: 101-110, 1990.
- 6) 森田皓三, 不破信和: 非小細胞肺癌における放射線治療の予後因子としての原発巣の大きさ。肺癌 30: 231-238, 1990.
- 7) Cox, J. D., Komaki, R., Eierst, D. R.: Irradiation for inoperable carcinoma of the lung with high performance status. JAMA 244: 1931-1933, 1980.
- 8) 大川智彦, 喜多みどり, 後藤真喜子 他: Field within a field (F-f) 法の有用性に関する臨床的研究。日本医放会誌 47: 602-605, 1987.
- 9) Orton, C. G., Ellis, F.: A simplification in use of the NSD concept in practical radiotherapy. Br. J. Radiol. 46: 529-537, 1973.
- 10) 日本肺癌学会編: 臨床・病理 肺癌取り扱い規約 (改訂第 3 版)。金原出版, 1987.
- 11) Cox, J. D., Byhardt, R. W., Komaki, R.: The role of radiotherapy in squamous, large cell, and adenocarcinoma of the lung. Semin. Oncol. 10: 81-94, 1983.

- 12) 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.
- 13) Perez, C. A., Bauer, M., Edelstein, S. *et al.*: Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **12**: 539-547, 1986.
- 14) Salazar, O. M., Rubin, P., Brown, J. E. *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.
- 15) Takahashi, M., Abe, M., Ri, N. *et al.*: Uneven fractionation radiotherapy in bronchogenic carcinoma. In *Treatment of Radioresistant Cancers*. Abe, M., Sakamoto, K., Phillips, T. H. (Eds.) Elsevier/North-Holl and Biomedical Press. 1979, pp. 193-204.
- 16) Eichhorn, H. J.: Different fractionation schemas tested by histological examination of autopsy specimens from lung cancer patients. *Br. J. Radiol.* **54**: 132-135, 1981.
- 17) Salazar, O. M., Slawson, R. G., Poussin-Rosillo, S.: A prospective randomized trial comparing once-a-week vs daily radiation therapy for locally advanced, non-metastatic lung cancer: A preliminary report. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **12**: 779-787, 1986.
- 18) Seydel, H. G., Diener-West, M., Urtasum, R.: Hyperfractionation in the radiation therapy of unresectable non-oat cell carcinoma of the lung: A preliminary report of a RTOG pilot study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **11**: 1841-1847, 1985.
- 19) 砂倉瑞良: 肺癌 — 非小細胞癌, C. 放射線療法. 日本臨床, 増刊, 癌治療学 (上) **46**: 749-758, 1988.
- 20) 加藤真吾, 岡崎 篤, 野田正信 他: 急性肺障害よりみた肺癌化学療法後 Full Dose 照射の可能性. 日本医放会誌 **48**: 226, 1988.
- 21) 新部英男: 放射線の生物効果と形態変化. 放射線腫瘍学. 新部英男 (編・著). 議談社. 1988, pp. 16-37.
- 22) Hall, E. J. (浦野宗保 訳): 放射線科医のための放射線生物学. 1980, pp. 205-227.
- 23) 早川和重, 前原康延, 岡崎 篤 他: 神経膠芽種に対する 1 回 5 Gy 週 2 回照射による治療. 日本医放会誌 **44**: 1166-1171, 1984.
- 24) 浦野宗保: B. 放射線と悪性腫瘍. 現代産科婦人科学大系. 第 13 巻 G. 小林 進 他 (編). 中山書店. 1972, pp. 208-216.
- 25) Terashima, T., Tolmach, L. J.: Variations in several responses of HeLa cells to X-irradiation during the division cycle. *Biophys. J.* **3**: 11-33, 1963.
- 26) Hermens, A. F., Barendsen, G. W.: Changes in cell proliferation characteristics in a rat rhabdomyosarcoma before and after X-irradiation. *Eur. J. Cancer* **5**: 173-189, 1969.
- 27) Withers, H. R.: Some changes in concepts of dose fractionation over 20 years. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* **22**: 1-13, 1987.
- 28) Withers, H. R., Taylor, J. M. G., Maciejewski, B.: The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncologica* **27**: 131-146, 1988.
- 29) Thames, H. D., Peters, L. J., Withers, H. R. *et al.*: Accelerated fractionation vs hyperfractionation; Rationales for several treatments per day. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **9**: 127-138, 1983.
- 30) Saunders, M. I., Dische, S., Fowler, J. F. *et al.*: Radiotherapy with three fractions per day for twelve consecutive days for tumors of the thorax, head and neck. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* **22**: 99-104, 1988.
- 31) 坂本澄彦: 放射線治療における放射線生物学の役割. 日本医放会誌 **48**: 561-569, 1988.

要旨：肺非小細胞癌の原発巣に対する有効な照射法について検討した。対象は1985年7月以降の4年6カ月間に原発巣に対し60 Gy以上の放射線治療を施行した56例である。照射方法は、①単純分割 (C-f: 1回2 Gy, 週5回), ② Boost therapy 併用 (B-t: 単純分割で40~50 Gy 照射後1回4~5 Gy, 週2~3回), ③多分割 (H-f: 1回1.1~1.2 Gy, 1日2回, 週5日), ④線量漸増 (D-i: 1回1.8 Gy で開始し1~2週間隔で1回線量を2.4~3 Gy 程度まで増加, 週5回) を年次的に試みた。症例数は①: 11例, ②: 19例, ③: 11例, ④: 15例であった。これら各照射法の有効性について1) 一次効果, 2) 放射線治療後の経過, 3) 剖検所見, 4) 放射線障害, 5) 予後を比較した。その結果, 1) 一次効果 (CR 率): 腫瘍径3 cm 以下ではB-t: 100%, C-f: 50%, D-i: 0%; 3.1~6 cm ではD-i: 29%, B-t: 20%, C-f: 12.5%, H-f: 0%; 6.1 cm 以上ではD-i: 29%, B-t: 12.5%, C-f・H-f: 0%であった。2) 放射線治療後の経過: 腫瘍径3 cm 以下ではB-t・D-i で最長54カ月まで腫瘍増大は認められていない。3.1 cm 以上でもB-t・D-i ではC-f・H-f と比較し, 腫瘍増大までの期間において有効性が認められた ($P<0.05 \sim 0.001$)。3) 剖検所見: 24例中原発巣の照射効果がEf. 3と判定された症例は1例 (腫瘍径6.1 cm 以上, B-t) であった。一方, Ef. 2と判定された5例中3例は腫瘍径3.1 cm 以上で, B-t・D-i が施行されていた。4) 放射線障害: B-t・D-i では放射線肺炎の増強が懸念されたが許容範囲であった。5) 予後: 生存率はC-f・B-t・D-i $>$ H-f ($P<0.05$) であったが, B-t・D-i では局所非再発状態で1年以上生存中の症例が4例・5例含まれていた。以上より, B-t とD-i は肺非小細胞癌に対する有望な照射法となりうる可能性が示唆された。そこで現在, Boost therapy をとり入れた線量漸増照射法について Trial を行っている。

索引用語：肺非小細胞癌, 放射線治療, Boost therapy 併用照射法, 線量漸増照射法