

肺小細胞癌に対する accelerated hyperfractionation 照射法の検討

山梨県立中央病院 放射線科 山口元司 荒木潤子
内科 宮下義啓
山梨大学医学部 放射線科 大西 洋

要旨:肺小細胞癌 11 例に対して化学療法と accelerated hyperfractionation を用いた放射線療法(1.5GyX2 回/day にて15日間)の同時併用療法を実施した。照射終了時では CR1 例 PR7 例 MR3 例、全治療終了時では CR9 例 PR2 例であった。局所再発はなかったが、照射野内再発が3例、遠隔転移が6例に生じた。1年生存率は50%、2年生存率は33%であった。照射中に白血球減少による照射中断が7例、放射線食道炎による嚥下困難が1例、呼吸困難の増悪が1例に生じた。晩発性障害としてステロイド内服が必要な間質性肺炎が2例、在宅酸素療法が必要な肺線維症が1例に生じた。通常の照射法(2Gy/day にて30日間)と比べて accelerated hyperfractionation を用いた方が若干の治療成績の向上があるようだった。

キーワード:肺小細胞癌、chemoradiation、accelerated hyperfractionation

はじめに

最近肺小細胞癌に対する化学療法と放射線療法の同時併用療法において照射法として accelerated hyperfractionation を用いると予後が改善するという報告がいくつもみられるようになった。これを受け当院でも呼吸器内科のご協力により肺小細胞癌に対して化学療法および accelerated hyperfractionation を用いた放射線療法の同時併用療法を実施したので報告する。

対象と方法

2000年4月～2003年4月に化学療法と放射線療法の同時併用療法を行った中で原発巣および所属リンパ節に対して accelerated hyperfractionation を用いた照射を実施した肺小細胞癌 11 例を検討対象とした。尚、問題のある症例(Extensive disease、PS が悪い症例、化療無効症例など)には accelerated hyperfractionation を用いた放射線治療は実施しなかった。症

例の性別は男性9例、女性2例であり、年齢は52歳～73歳、平均年齢は62.9歳であった。病期分類別では Stage I が1例、Stage II が1例、Stage IIIA が4例、Stage IIIB が4例、Stage IV が1例であり、うち Limited disease は10例であった。放射線療法は一日2回照射とし、1回目を午前9時頃、2回目を午後4時頃に実施し、必ず6時間以上の間隔をあけた。照射線量は1回に 1.5Gy を照射し、一日あたり合計 3.0Gy の照射を実施(accelerated hyperfractionation)、これを週5日法で3週間(実照射日数は15日間)実施し、合計 45Gy とした。照射野は合計線量 30Gy までは原発巣・両肺門・縦隔・両鎖骨上窩を含んで前後対向二門照射を実施し、30Gy 以降は腫瘍存在範囲に局限してかつ脊髄を避けた範囲に斜入対向二門照射または前後対向二門照射を実施した。尚、両鎖骨上窩非照射が2例あった。化学療法は放射線療法と同時併用とし、

基本として化学療法の第1コース開始時に放射線療法も開始した。化学療法は全部で3～4コース実施した。使用薬剤は cisplatin + etoposide が7例、carboplatin + etoposide が1例、cisplatin + irinotecan が3例であった。

結果

局所制御に関しては、照射終了時(第1コース終了時)の効果判定としては CR1例、PR7例、MR3例、NC0例であった。また全治療終了時の効果判定としては CR9例、PR2例、MR0例、NC0例であった。再発に関しては局所再発は CR になった9例中0例であったが、照射野内再発(照射野内で元々腫瘍がなかった部分から再発)した症例は11例中3例あり、1例が鎖骨上窩から、2例が胸膜(心膜を含む)からの再発であった。遠隔転移した症例は11例中6例で、脳転移が5例、肝転移が1例、胃周囲リンパ節転移が1例であった(重複あり)。生存率は2003年6月現在で1年生存率が50%、2年生存率が33%であり、平均生存期間は501日、中心生存期間は537日であった。生存曲線を図1に示す。累積生存率は一年で75%、二年で50%程度となっている。観察期間が800日を越えている二例は無病生存している症例である。現時点の死亡例は4例で、うち3例が脳転移により、1例が腹部腫瘍により死亡したと考えられた。

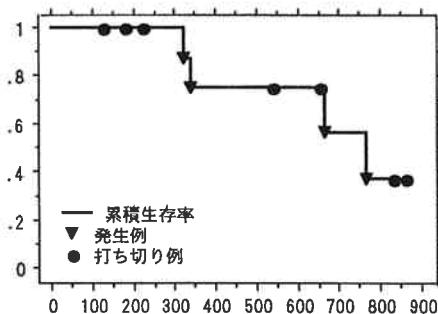


図 1

有害事象は急性反応として全身倦怠感が4例、食欲低下・嘔気が6例、嚥下困難が1例、呼吸困難の増悪が1例であった。また白血球減少による照射中断は7例であった。晩発性障害としては間質性肺炎によりプレドニンを使用した症例が2例あったが投薬により改善している。また治療後肺線維症のため在宅酸素療法を導入した症例が1例あったが、治療前より呼吸機能が悪くあらかじめ在宅酸素療法の実施を説明されていた症例であった。

考察

症例数が少ないので問題があるが治療成績の比較をしてみる。当院で放射線治療を実施した肺小細胞癌患者で accelerated hyperfractionation しなかった症例が10例あり(Limited disease は5例)、これを解析すると1年生存率が30%、2年生存率が10%、平均生存期間が325日、中心生存期間320日であった。ただしこれらの患者は問題のある症例(Extensive disease 症例、化療無効症例、PS が悪い症例など)であるから accelerated hyperfractionation しなかったものであり、当然バイアスがかかっている。以前に山梨医大放射線科で肺小細胞癌放射線治療成績をまとめた発表があったが(1984-1998,根治的照射野使用例14,limited disease14)その際の生存曲線を図2に示す¹⁾。治療効果は14例中CRが6

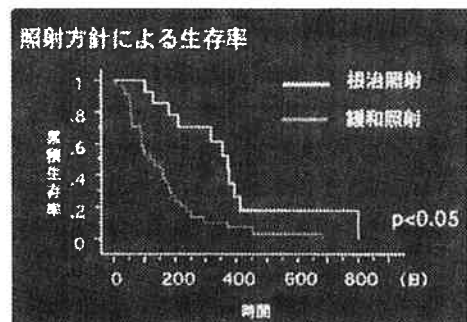


図 2

例、PRが6例、MRが1例、NCが1例であり、1年生存率が50%、2年生存率が12.5%、平均生存日数が382日という結果であったという。最長生存期間も800日程度だったようである。この報告は通常分割照射(一日1回照射)を用いたものであり、比較すると今回の accelerated hyperfractionation を用いた治療成績のほうがかなりよいものと考えられるが、施設が異なるため多くの要因が関わっており単純には比較できない。

accelerated hyperfractionation が用いられ始めたのは Turrisi らがその優位性を報告した事による²⁾。Turrisi らはまず1988年に pilot study として肺小細胞癌 Limited disease 23例に対し PE 療法と 45Gy/30 分割/3週 of accelerated hyperfractionation の同時併用療法を行い、CR 率93%、2年生存率57%という良好な成績を報告した。そこで Intergroup では PE 療法の初日から accelerated hyperfractionation (45Gy/30 分割/3週、211例)あるいは通常分割照射法(45Gy/25分割/5週、すなわち一日1回照射、206例)を開始する比較試験を施行し1998年に報告した³⁾。その結果通常分割照射を実施した群では中心生存期間が19ヶ月、2年生存率が41%、5年生存率が16%だったのに対し、accelerated hyperfractionation を実施した群では中心生存期間が23ヶ月、2年生存率が47%、5年生存率が26%であり、accelerated hyperfractionation を実施した群の方が有意に成績良好であった。今回我々の治療成績はここまで良好な成績とはならなかったが、ひどく見劣りはしない成績であったと思われる。

この Intergroup の成績をよりどころに accelerated hyperfractionation が肺小細胞癌の標準的照射法として認知されつつあるが、しかしこの比較試験では通常分割照射群の線量が低すぎることに批判がある。

合計線量が同じ 45Gy でも一日の照射線量が少なければ生物学的効果もかなり少なくなってしまうため、accelerated hyperfractionation によって成績が向上したのではなく通常分割照射群の線量不足であると考えられることもできる。実際 Choi らの報告では accelerated hyperfractionation 群と中央値 63Gy の通常分割照射群とを比較しているが中心生存期間と3年生存率は有為差を認めずむしろ通常分割照射群の方が若干成績がよいくらいであった⁴⁾。よって accelerated hyperfractionation が肺小細胞癌に対する標準照射法であるとするのは現時点では尚早であると言える。ところで死亡例4例の死因は原発巣が原因となったものはなく、全て転移巣(特に脳転移)が原因であった。転移に対する治療や転移を発生させないための予防的治療にも力を入れることが必要であろう。予防的全脳照射を実施することは、1999年の Auperin らの報告で脳転移の発現率が25.3%、3年生存率が5.4%改善したとしており、現在では有効と考えられている⁵⁾。しかし晩期神経障害の発生に関してはまだ十分な評価はされていない⁶⁾。

次に有害事象に関して検討する。急性反応のうち嘔吐などの消化管症状については「accelerated」であることと化学療法との同時併用であることにより通常よりやや強い傾向にあった。しかし咳・呼吸困難といった呼吸器症状は急性期である照射期間内には増悪する症例は少なく、むしろ腫瘍の縮小による気道刺激の減少や無気肺の改善により症状が改善する症例が多かった。前述の Intergroup の成績では27%の症例に嚥下困難を伴う食道炎を生じているが、我々の症例では11例中1例にしか生じなかった。

一方晩発性障害は放射線単独治療や通常分割照射に比べてやや頻度が高かった

ように思われる。その要因となりうる照射範囲の大きさと総照射線量について検討する。今回用いた照射範囲は肺小細胞癌に対して古典的に用いられてきた照射野であり、すなわち両側鎖骨上窩や対側肺門をも含む照射野である。放射線の生物学的効果は照射体積が増加すると増強すると言われており、耐用線量は体積の -0.16 乗に比例するとする研究もある⁷⁾。もし鎖骨上窩の照射が不要になった場合には、耐用線量がより高値となり、すなわち許容される総線量が増加して晩発性障害が発生しにくくなる。前述の Intergroup の治療成績は鎖骨上窩や対側肺門を含まない照射野での成績であるが、広範に照射していた時代と比較して同等以上の成績となっている。そのため最近では鎖骨上窩や対側肺門を照射しない方向に傾いてきている。今回の我々の症例では鎖骨上窩を照射しなかった2例がいずれも2年以上生存(1人は無病生存、1人は脳転移が発生したがこれが制御されて生存)しているが、その一方で鎖骨上窩にも腫瘍があった症例ではこれを照射野に含めて制御されており、また別の症例では鎖骨上窩に再発してきたが更に追加照射してその後長期 CR の状態で推移している症例がある。よって鎖骨上窩の照射で恩恵を得た症例もあったと言えよう。このように検討すると単純に晩期副障害防止のために照射野を縮小するのがよいと結論づけるのは難しい。もう一つの要因として総照射線量が過多ではないか検討する必要がある。今回の accelerated hyperfractionation に用いたスケジュールは $(1.5\text{Gy} \times 2 \text{回/day}) \times 15\text{days}$ (週5日法)であるが、この照射で肺組織に生じる生物学的影響が同等になる(肺の time-dose-fraction factor(TDF)が同じになる)ような通常分割照射の方法を調べてみると、一日一回照射(週5日法)でい

えば $2\text{Gy} \times 28$ 回相当となる。これはよく用いられる $2\text{Gy} \times 30$ 回照射よりも生物学的効果がやや少ないことになり、総線量が過多だから間質性肺炎や肺線維症が生じているわけではないようである。

ところで hyperfractionation とは一日数回に分割して照射することである。一回線量が少ないほど晩期組織反応のほうが早期組織反応より相対的な回復能力が大きくなるため、分割照射することにより晩期組織反応の回復をより大きくできる。言い換えれば急性反応や腫瘍縮小効果を減少させないで晩期副障害を小さくできる。肺小細胞癌の場合腫瘍細胞の線量生存率曲線のいわゆる「肩」が少ないため一回線量が少なくても腫瘍縮小効果が効果が期待できるという hyperfractionation が有利な腫瘍である。現在 hyperfractionation の有効性が充分認められている疾患は頭頸部の扁平上皮癌や肺小細胞癌で、当院でもこれらの疾患には hyperfractionation を用いている。最近では肺扁平上皮癌にも有効性がありそうだとされている。ところで亜致死障害が回復するまでに最低6時間程度必要と言われており(もっと長ければなおよい)、最低6時間以上の間隔をあけるようにして照射しなければならない。そのため同時に hyperfractionation を実施できる患者数には限りがある点が問題となる。

次に accelerated hyperfractionation とは照射を一日数回に分割しかつ照射線量を通常より増やす照射法である。今回の照射も一日あたりにすれば通常の 2Gy/day の照射よりも多い線量を与えることになるため accelerated と称される。accelerated hyperfractionation を用いる主な理由は、治療期間中に生じる腫瘍幹細胞の加速再増殖を阻止するためである。加速再増殖とは放射線を当てることにより腫瘍の細胞増殖が却って加速する現象のことで、初回照

射開始後約4週間程度経過した時点で顕著に現れはじめる。この現象は臨床的には放射線耐性として捉えられる。加速再増殖だけに着目した場合、短期間で照射が終了すれば加速再増殖の影響が少なくすむため、一回線量を増やして照射期間を短縮する方法が考えられる。しかし通常は上述のように晩発性障害の発生を抑えるために少々照射期間が長くなっても一回線量を減らし分割回数を増やすようにするのが基本である。肺小細胞癌においては腫瘍の増殖速度および加速再増殖の速度が速いと考えられており accelerated hyperfractionation を用いたほうが有利との理論からこのような照射法がプランされるに至った。

結語

- 1) 肺小細胞癌11例に対して化学療法と accelerated hyperfractionation を用いた放射線療法の同時併用療法を実施した。
- 2) 照射終了時では CR1例 PR7例 MR3例、全治療終了時では CR9例 PR2例であった。局所再発はなかったが、照射野内再発が3例、遠隔転移が6例に生じた。1年生存率は50%、2年生存率は33%であった。
- 3) 照射中に白血球減少による照射中断が7例、放射線食道炎による嚥下困難が1例、呼吸困難の増悪が1例に生じた。また晩発性障害としてステロイド内服が必要な間質性肺炎が2例、在宅酸素療法が必要な肺線維症が1例に生じた。

参考文献

- 1) 大西洋、植木潤子他:肺小細胞癌の放射線治療成績(抄録).日本放射線腫瘍学会誌 Vol12 Supplememnt 1:319,1999
- 2) Turrisi AT, Glover DJ, Mason BA: A preliminary report: Concurrent twice-daily radiotherapy plus platinum-etoposide

chemotherapy for limited small cell lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15: 183-187,1988

3) Turrisi AT, Kim K, Blum R, et al: Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. N Engl J Med 340: 265-271,1999

4) Choi NC, Herndon JE, et al: Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 16: 3528-3537, 1998

5) Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, et al: Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. N Engl J Med 341: 476-484, 1999

6) 末山博男:放射線治療最前線—放射線治療の EBM—限局型小細胞肺癌. 日本医学放射線学会誌 62: 194-197, 2002

7) Timothy E Schultheiss, Colin G Orton, RA Peck : Models in radiotherapy : Volume effects. Med Phys 10: 410-415, 1983