

図2 HDR brachytherapy

例においては、刺入針の pubic arch による干涉等の観点から、androgen deprivation による downsize も推奨している。

同治療のメリットについては、一般的に放射線治療の優位性である尿均整や性機能の保持のみならず、他の外照射と比較して短期間で治療を終えることがあげられる。例えば外照射で70Gyを照射する場合、1日2Gyの35 fractionの照射が必要となり、約7週間程度の治療期間が必要となる。またHDRに関しても、プロトコルによってその照射線量はまちまちではあるものの、一般的に数日間は照射に用いるアプリーケーター針を前立腺内に留置しておかなければならない。しかしながら同治療法においては、永久留置という形式を用いるため、留置に有する手術時間のみが具体的な治療拘束時間であり、当院においても、治療前日の入院日を含めて4日で退院するスケジュールで施行している。またその低侵襲ゆえ、翌日から通常の日常生活に復帰することも可能であり、今後同治療の希望症例がさらに増加することが推測される。しかし同治療は、一度留置した線源を再留置することは不可能であり、直腸や尿道近傍にあやまって留置することは重篤な toxicity を誘発することとなるため、その治療計画のみならず、正確な刺入技術も要求される治療でもある。

## 2. 密封小線源療法：一時刺入組織内照射( $^{192}\text{Ir}$ , HDR : high-dose rate brachytherapy)

$^{192}\text{Ir}$ (半減期：73.8日)を用いて、同じく前立腺内から照射を行う方法で、前述のごとく永久留置に関する

法的整備が、本邦ではこれまで無かったことから、国内では永久刺入組織内照射より先に始まった経緯があり、当院においても1999年から治療を開始している。同治療はアプリーケーターと呼ばれる中空の針を、経直腸前立腺超音波(TRUS)ガイド下に経会陰的にテンプレートを用いて刺入・留置し、そのアプリーケーター針の内空に $^{192}\text{Ir}$ を通して照射する方法であり、この刺入後のCTスキャンの情報を3次元的に取り込み、治療計画(dosimetry)を作成したのち、線源の移動速度をコンピューターで制御することで照射を行う。照射線量は各施設によって異なるが、当院においては intermediate risk, ならびに high risk group を適応として、1日2回、7.5Gy/回、計5回の組織内照射に加えて、3D-CRT 30Gyの外照射併用で施行している。同治療は、刺入した針の位置に基づいて、後から dosimetry を計画する形となるため、LDRと比較してその治療条件を後から変更できる利点も有する。また前立腺局所での線量は、部位によっては外照射を大きく上回るため、さらなる治療効果についても期待できるかと考えられる。

## 3. 3次元原体照射法(3D-CRT : 3-D Conformal Radiotherapy)

放射線治療における toxicity として、直腸潰瘍や放射線性膀胱炎、皮膚障害等が主なものとして上げられ、このような障害を低減させるべく、複数の角度から照射を行う多門照射等の方法が行われてきた。しかしながら、近年さらなる toxicity の軽減と放射線の集約を

目的として、3次元原体照射法が行えるようになっており、この方法は3次元治療計画のソフトウェアを用いて、CT スキャンでの前立腺形状を取り込み、multileaf collimator を用いて、照射野を前立腺の形状に合わせて調整しながら回転照射を行う外照射方法である。後述のIMRTと比較して、理論的に toxicity の点ではやや劣るものの、その治療計画の検証はIMRTよりも簡便であり、マンパワーの不足している本邦の医療事情を考えるとメリットがあるといえる。

#### 4. 強度変調放射線療法 (IMRT : Intensity Modulated Radiotherapy)

前述の3D-CRTでは、multileaf collimatorによって照射野の形を変えることができて、その同一照射野内でその線量の強度を変えることは不可能であった。しかしながらIMRTにおいては、Multileaf Intensity Modulating Collimator (MIMiC) を用いることで、同一照射野内においても、その線量の強度を変えることができるようになり、病巣へのさらなる線量の集約と、正常組織への線量抑制という相反する条件が確立できるようになった。この治療においては、このような繊細な照射野精度のため、前立腺の呼吸性移動をも修正する必要があり、goldのマーカを前立腺内に埋め込んで照射中に追跡補正する方法や、米国のBaylor医科大学で推奨されているように、直腸内にrectal tubeを挿入して、balloonを膨らませることで、前立腺を固定する方法をとっている施設もある。このようにこの治療は「究極の外照射法」ともいわれる一方、その治療計画の検証において、ファントムに情報を移して何度もその治療計画の検証を行う必要があり、マン

パワーを必要とする治療法でもある。IMRTに関しては、その期待感がやや加熱気味の感は否めないが、精度の高いIMRTを行うには、その人材等の観点から、国内ではまだまだ改善していく必要があると思われる。

#### 5. 今後の放射線治療における展望

前立腺癌に対する根治的治療法は、近年の技術革新により、従来の外科手術のみならず、さまざまな治療選択肢が選べるようになってきている。実際、当院における治療選択肢も、開腹手術、腹腔鏡手術、LDR、HDR、3D-CRT、HIFUと多岐に渡っている。

このような変革の中、米国CaPSUREのデータベースにより近年のNational Practice Patternsとして興味深い傾向が報告されている。この報告の中で、low risk 症例における watchful waiting を選択した症例は、1993～1995年の20%に対して1999～2001年では8%と半分以下に減少し、根治的前立腺全摘除術においても、同期間の比較において55%から52%へと緩やかに減少してきている。一方、これとは対照的に、密封小線源療法を選択した症例は4%から22%へと急激に増加しており、75歳以上の症例においてはこの傾向はさらに顕著となり、watchful waiting が52%から24%へと減少し、密封小線源療法を選択した症例は3%から31%へと増加してきている。この治療法の選択が最終的に適切な正しいものであるかどうかは、今後のclinical outcomesを見極める必要があるものの、社会的ニーズはこの方向に進んでいることを認識しつつ、われわれも医療を提供していく必要があるものと考えらる。

## 肺癌診療ガイドラインと治療の個別化

早川和重\*

### はじめに

Evidence-based medicine (EBM) とは、個々の患者の問題点に対して医学的に利用可能な最善のエビデンスを適用しようとする医療であり、別名「tailor-made medicine」ともいわれている。一方、ガイドラインとは標準的な治療指針を示すものであり、EBMとガイドラインとは本質的には同じものではない。しかし、効率的な医療を推進するためにはある程度の標準的な治療体系の骨子を示すことは重要である。

わが国では、21世紀に入り、効果的・効率的な診断・治療法を体系化し、個々の患者に適した効果的な医療を推進することを目的として、厚生科学研究費21世紀型医療開拓推進研究事業 EBM研究分野が設けられた。そこで、「EBMの手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究」班（代表者：藤村重文）が組織され、「肺癌診療ガイドライン」<sup>1)</sup>が作成された。この中で、「放射線治療」のガイドラインは、以下の主要項目について検討され、放射線治療指針と推奨レベルがまとめられた。すなわち、1) 肺がん放射線治療の基本事項：① 放射線治療装置・治療計画法、② 放射線療法の品質管理、2) 放射線単独療法（非小細胞肺癌）：① 外照射（医学的に手術不能なI, II期、局所進行III期症例）、② 小線源治療、3) 化学放射線療法：① 非小細胞肺

癌、② 限局型小細胞肺癌、4) 予防的全脳照射：小細胞肺癌、5) 対症療法：① 骨転移、② 脳転移（全脳照射、定位照射）の5項目である。

さらに、この度、日本医学放射線科専門医会・医会 (JCR) から「放射線治療計画ガイドライン2004」<sup>2)</sup>が発刊された。この中の「肺癌」の項は、担当者が双方に関った経緯もあり、先の「肺癌診療ガイドライン」<sup>1)</sup>を基に記述されている。そこで本稿では、「肺癌診療ガイドライン」の適応と限界について概説する。

### 1. EBMに基づく肺癌診療ガイドラインの作成方法

作成手順としては、まず診療上の疑問点を抽出し、各疑問点に関して文献検索を行い、エビデンスレベル（表1）の高いものについてアブストラクトフォームを作成した。各アブストラクトに対しては指定された複数のレビューワーからコメントを受けた。抽出した主要項目は、前述した5項目である。文献に対するレビューワーからのコメントを参考にして、エビデンスレベルに応じて各疑問点に対する勧告の強さ（推奨レベル）（表2）を決定した。

放射線治療の項で最も問題になったのは、基本的事項と放射線単独療法の推奨レベルである。これらの項目については、ランダム化比較試験による根拠はほとんどなく、日常臨床で常識的

\* K. Hayakawa 北里大学医学部放射線科学  
〔索引用語：肺癌、放射線治療、ガイドライン〕

表1 エビデンスのレベル

I	システマティックレビュー/メタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IV	分析疫学的研究 (コホート研究, 症例対照研究)
V	記述研究 (症例報告, ケース・シリーズ)
VI	患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見

(複数のタイプのエビデンスがある場合には, 質の高いタイプのエビデンスをとる)

表2 勧告の強さ

A	行うよう強く勧められる
B	行うよう勧められる
C	行うよう勧められるだけの根拠が明確でない
D	行わないよう勧められる

決め方: 以下の要素を勘案して総合的に判断

- 1 エビデンスレベル
- 2 エビデンスの数と結論のバラつき
- 3 臨床的有效性の大きさ
- 4 臨床上の適用性
- 5 害やコストに関するエビデンス

に行われているものが多い。したがって, 臨床試験から間接的に根拠があげられるもの, あるいは他国の教科書やガイドラインの記載を参考にして推奨レベルを決定した。

## 2. ガイドライン各項目の推奨レベルの概要と限界

放射線治療ガイドラインにまとめた各項目に関する勧告の概要を以下に示す。なお, それぞれの勧告の後には, 勧告の根拠となったエビデンスレベルの高い文献を引用し, 詳しい解説をつけたが, ここでは問題点となった要点のみを記載した。詳細は原文<sup>1)</sup>を参照されたい。

### 1) 肺癌放射線治療の基本事項

#### (1) 放射線治療装置・治療計画法<sup>3)</sup>

推奨a: 肺癌に対する放射線治療にはエネルギーが低く半影の大きなコバルト60治療装置は不適切である。直線加速器の使用を行うよう強く

勧められる (グレードA)。

推奨b: 放射線治療計画には, 正常組織の線量を軽減し, 標的体積を確実に照射野に含むために, X線シミュレーションによる二次元治療計画よりも, CTシミュレーションによる三次元治療計画を行うよう勧められる (グレードB)。

推奨c: 肺癌の放射線治療では, 肺補正の有無は腫瘍と正常組織の線量分布に大きな影響を与える。現在のところ肺補正に最適な計算アルゴリズムは示されていないものの, できる限り実測値に近い計算アルゴリズムを用いた不均質肺補正を行い, 三次元的な線量分布を常に検討することを行うよう勧められる (グレードB)。

<sup>60</sup>Co治療装置と直線加速器による治療の比較試験はないが, <sup>60</sup>Coはエネルギーや半影などの物理的特性が直線加速器より劣り, 直線加速器の物理的優位性は自明であることから, 推奨レベルをグレードAとしている。また, 肺補正については, 実地医療レベルでの十分なコンセンサスはないが, 実際の線量分布については補正值を用いたDVHにより三次元的に評価することは有害事象軽減のためにも重要である (図1)<sup>4)</sup>。

#### (2) 放射線療法品質管理<sup>3) 5)</sup>

推奨: 放射線療法では, 照射野設定, 線量計算などの品質管理をしっかりと行うよう強く勧められる (グレードA)。

品質管理のエビデンスは多施設によるランダム化比較試験を基にした後向き分析あるいは分析疫学的研究で重要性が示されているが, エビデンスレベルはIV-Vである。しかし, 放射線療法品質管理の意義はランダム化比較試験で証

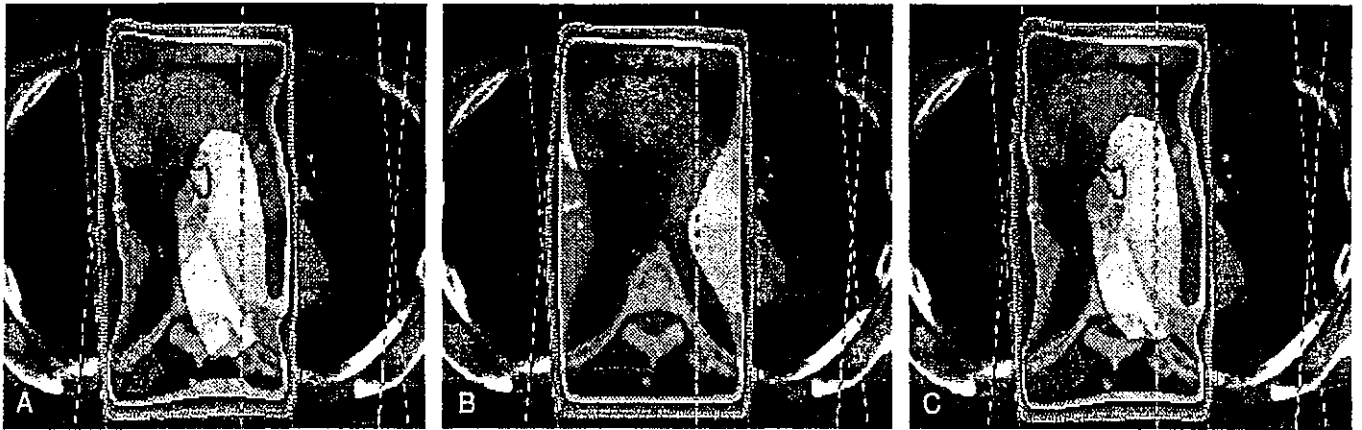


図1 線量分布図 (文献4より引用)

不均質補正した線量分布図 (A) と不均質補正なしの分布図 (B) を作成し、不均質補正なしのMU値を手計算でダブルチェックし、そのMU値を図 (A) に適応した分布図 (C) で実際の線量分布を検討する。

明される性質のものではなく、その重要性は明白と考えられる。

## 2) 放射線単独治療 (非小細胞肺癌)

(1) 外照射 (過分割照射, 定位放射線治療を含む)

① 医学的に手術不能なⅢ期非小細胞肺癌<sup>3) 4) 6) 7)</sup>

推奨: 医学的な理由で手術のできないⅠ/Ⅱ期非小細胞肺癌には、根治的放射線単独治療の適応があり、行うよう勧められる (グレードB)。

Ⅰ/Ⅱ期非小細胞肺癌に対して、無治療と放射線療法のランダム化比較試験はなく、エビデンスレベルはVである。しかし、Rowellらの大規模なレビュー<sup>6)</sup> やTyldesleyらのEBMに基づくガイドラインのシステマテックレビュー<sup>8)</sup> では、医学的な理由で手術のできないⅠ/Ⅱ期非小細胞肺癌に対しては、経過観察よりは根治的放射線療法を行うべきと結論されているので、推奨グレードはBとした。さらに、Ohnishiらの多施設による遡及的調査研究で、定位放射線治療を行ったⅠ期非小細胞肺癌245例の3年全生存率、原病生存率がそれぞれ56%、78%、手術拒否例ⅠA、ⅠB期の3年全生存率が90%、84%と報告されている (図2)<sup>9)</sup>。現在、ⅠA期に対する定位放射線治療の有効性を検証するための臨床試験 (JCOG0403) が進行中であり、今後、定位放射線治療が推奨項目として追加されることが予想される。

ところで、Ⅰ/Ⅱ期非小細胞肺癌に対する縦隔リ

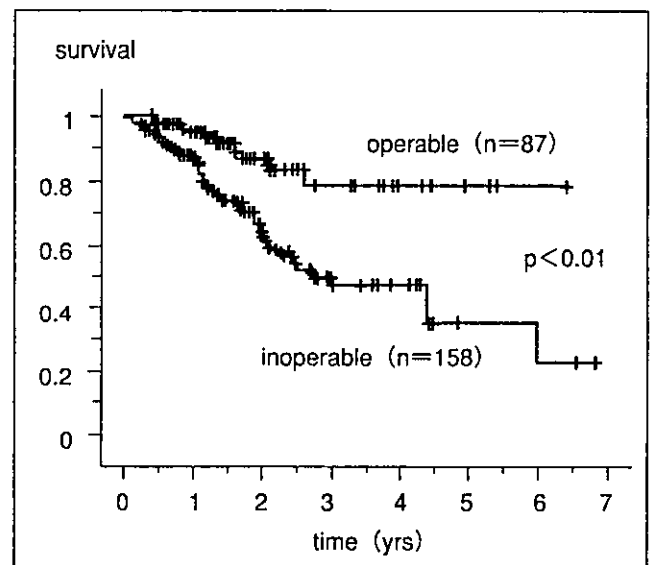


図2 Ⅰ期非小細胞肺癌の定位放射線照射による治療成績 (文献9より引用)

観察期間が7~78カ月 (中央値, 24カ月) と短いものの切除可能と判断された症例の生存率は手術に匹敵する治療成績である。

リンパ節への予防照射の意義は不明である。縦隔照射の有無によるランダム化比較試験はないが、Rowellらのシステマテックレビュー<sup>6)</sup> では、26の非ランダム化比較試験から集めたⅠ/Ⅱ期非小細胞肺癌2,003名の治療成績を分析すると、Ⅰ期であれば、リンパ節への予防照射を省いても、肺門および縦隔に単独再発する可能性はわずか0~3%である。ただし、この頻度は、心肺機能低下や

合併症を有する医学的に切除不能な症例の治療成績に基づくものであり、十分な観察期間を経過せずに他病死する症例の割合が高いことから、再発頻度が低く見積もられているという可能性もある。しかし、局所照射のみの定位放射線治療によるI期非小細胞肺癌の治療成績でも高い原病生存率が示されており<sup>3) 9)</sup>、I期非小細胞肺癌では、局所照射のみでよいと考えられる。ただし、現在のところ臨床病期II期では、縦隔の予防照射の意義は明らかではない。

## ② III期非小細胞肺癌<sup>7) 8)</sup>

推奨a：化学放射線療法の適応とならないIII期非小細胞肺癌には、無症状であっても根治的放射線単独療法の適応があり、行うよう勧められる（グレードB）。

推奨b：放射線治療単独で治療する場合、III期非小細胞肺癌には通常線量分割で少なくとも60Gy/30回/6週を行うよう強く勧められる（グレードA）。

推奨c：放射線治療単独で治療する場合、休止期間をおかないよう勧められる（グレードB）。

推奨d：照射期間を短縮する加速（過分割）照射は、標準治療として行うよう勧めるだけの根拠が明確でない（グレードC）。

ここでは、全身状態不良な局所進行癌に対して、無症状であっても根治放射線治療を積極的に行うべきか否かということが大きな問題となった。しかし、Tyldesleyら<sup>8)</sup>のEBMに基づくガイドラインのシステマテックレビューでは、検索9件中7つのガイドラインで「III期非小細胞肺癌の非手術症例で全身状態の不良な患者には初回治療として放射線療法の適応がある」と記載されていた。また、通常分割照射法、過分割照射法、化学放射線療法の大規模ランダム化比較試験<sup>10)</sup>で、全体では化学放射線療法が通常照射法に比較して有意に生存率が高かったが、年齢別subset analysisで、70歳を超える高齢者では、有意差はないが通常分割照射法単独がもっとも治療成績がよかったという結果も示されている。このようにIII期非小細胞肺癌であっても、高齢者では必ずしも化学放射線療法が標準治療とはならない。したがって、現状では、化学放射線療

法の適応とならない症例は放射線療法単独治療の適応となるといえる。

一方、これまで60Gy/30回/6週が局所進行非小細胞肺癌に対する標準的線量分割法とみなされていたが、3つのランダム化比較試験をもとにしたメタアナリシスの結果<sup>11)</sup>では、III期非小細胞肺癌を放射線治療単独で治療する場合、60Gy/30回/6週よりも、約70Gyに線量を増加させる過分割照射の治療成績が優れている。しかし、他の大規模試験で、過分割照射69.6Gy/58回と通常分割法60Gy/30回との比較で生存率に有意差が認められなかった<sup>10)</sup>ことから、過分割照射法はいまだ探索的治療であると考えられる。

## (2) 小線源治療<sup>7)</sup>

### ① 肺門部早期癌

推奨：肺門部早期癌に対する気管支腔内照射については、有効性を示唆する報告があり、重要な検討課題ではあるが、現時点では探索的治療の範疇に入るものである。行うよう勧めるだけの根拠が明確でない（グレードC）。

### ② 局所進行癌

推奨：中枢型進行非小細胞肺癌に対して、外照射に気管支腔内照射を併用すると局所制御率および症状改善率は向上する可能性はあるが、生存率の向上は示されていない。したがって気管支腔内照射は標準治療として行うよう勧めるだけの根拠が明確でない（グレードC）。

切除不能局所進行癌に対する腔内照射併用の有無によるランダム化比較試験の報告はあるが、腔内照射の生存への寄与は明らかでない。一方、肺門部早期癌に対しては、わが国からの治療成績がいくつか報告されているのみである。いずれも実地医療で腔内照射を推奨できるだけの根拠に乏しいためグレードはCとした。

## 3) 化学放射線療法

### (1) 非小細胞肺癌<sup>7) 12) 13)</sup>

推奨a：手術不能で根治的胸部放射線治療が可能な局所進行非小細胞肺癌患者にはシスプラチンを含む化学放射線療法を行うよう強く勧められる（グレードA）。

推奨b：化学放射線療法の良い対象は、全身状態が良好（PS：0, 1）な患者であり、化学放射

線療法を行うよう強く勧められる（グレードA）。

推奨c：化学療法と放射線療法の併用時期は、同時併用を行うよう強く勧められる（グレードA）。

推奨d：導入化学療法後の通常分割照射法（1日1回1.8～2Gy週5回法）では、60Gyを最低合計線量とするよう強く勧められる（グレードA）。

推奨e：化学放射線療法では、放射線治療の休止期間の生存期間に対する影響は明確でなく、行うよう勧めるだけの根拠が明確でない（グレードC）。

推奨f：化学放射線療法での化学療法レジメンは、効果と安全性の面から、プラチナ製剤を含んだ2剤または3剤の併用療法を行うよう勧められる（グレードB）。新規抗癌剤（イリノテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、ビノレルビン、ゲムシタビン）と放射線の併用療法については、大規模臨床試験でのデータが乏しく臨床試験以外では行うよう勧めるだけの根拠が明確でない（グレードC）。

現在では、局所進行非小細胞肺癌の標準治療は化学放射線療法であり、順次併用よりは同時併用で生存率が向上することは広く認知されている。しかし、どのような症例を対象とすべきかについては議論のあるところである。特に年齢70歳以上の高齢者では、放射線治療に化学療法を併用することの利益を示した報告はない。しかし、化学放射線療法の適応には年齢よりもPSが重要だとする意見もあり、患者の年齢の上限については、今後も検討が必要である。ここでは化学放射線療法に関する多くの臨床試験で適応条件にあげられている共通因子PS0, 1を化学放射線療法の適応基準として推奨した。

ところで、RTOG, ECOG, SWOGによる大規模な臨床試験<sup>10)</sup>での組織型別の後分析の結果、非扁平上皮癌では化学療法による生存期間の延長は明らかであるものの、扁平上皮癌では併用の利益は明らかではなかったと報告されている。ただし、この試験の化学放射線療法のタイミングは順次併用である。現在までのところ化学放射線の同時併用療法で組織型別に治療成績に差が認められたとする報告はなく、化学放射線療

法のタイミングと組織型別の適応については今後の検討課題である。

分割照射法・投与線量については、化学療法と併用する場合でも、ASCOのガイドライン<sup>14)</sup>では60Gy/30回/6週が最低推奨線量とされている。投与線量については、有害事象発症のリスク軽減のため、照射野との関係も重要であり、今後はDVH評価に基づく推奨線量<sup>3)</sup>を検討する必要がある。

## (2) 限局型小細胞肺癌<sup>7)</sup> <sup>15)</sup>

推奨a：限局型小細胞肺癌の標準的治療法として、化学療法と胸部放射線療法の併用を行うよう強く勧められる（グレードA）。

推奨b：全身状態の良好な症例には、化学療法と放射線療法の併用のタイミングとして早期同時併用を行うよう強く勧められる（グレードA）。

推奨c：限局型小細胞肺癌で化学療法と放射線療法を併用する場合の化学療法のレジメンはシスプラチン+エトポシドを行うよう勧められる（グレードB）。

推奨d：胸部照射の線量分割法として、全照射期間を短縮する加速過分割照射法（45Gy/30回/3週）を行うよう勧められる（グレードB）。

推奨e：加速過分割照射が不可能な場合には、通常照射法で45～54Gy/25～30回/5～6週を行うよう勧められる（グレードB）。

推奨f：放射線治療の臨床標的体積は、肉眼的腫瘍体積と同側肺門、気管分岐リンパ節、および上縦隔リンパ節までとし、これに呼吸性移動を考慮したできる限り少ないマージンをつけた計画標的体積への照射を推奨する。また、導入化学療法後に胸部照射を行う場合、化学療法後の肉眼的腫瘍体積に基づいた照射野にするよう勧められる（グレードB）。

限局型小細胞肺癌に対する標準治療は化学療法と胸部放射線治療との同時併用であることは広く認知されている<sup>15)</sup>。最近、Erridgeら<sup>16)</sup>は、化学療法と胸部放射線治療の組み合わせについて治療packageという概念で評価し（図3）、初回治療開始から放射線治療終了までの期間を化学放射線療法のpackageと定義すると、代表的臨床試験の中で生存期間中央値・2年生存率が優れて

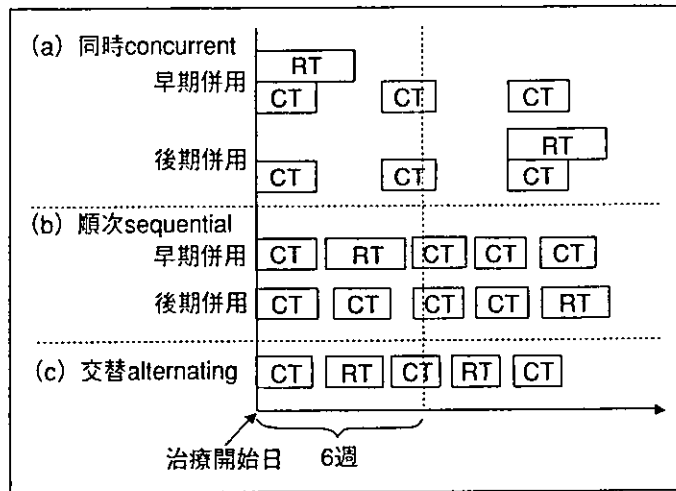


図3 放射線・化学療法併用療法の併用時期（文献15から引用）  
 治療開始からRT終了までの期間（package）が6週以内が望ましい。CT：化学療法，RT：放射線療法

いるのは、このpackage期間が6週以内の治療群であると報告している。したがって、胸部照射は早期に開始し、短期間で行う加速過分割照射法が優れていることになる。

有害事象のリスクを軽減する上で、使用薬剤と放射線との相性は重要である。シスプラチンとエトポシドの組み合わせは同時併用でも比較的安全に使用できる薬剤であり、しかも治療効果も優れている。しかし最近、進展型（ED）では、シスプラチンとCPT-11の組み合わせが標準治療として評価された<sup>17)</sup> ことで、化学放射線療法後の地固め療法におけるCPT-11の有効性に関するランダム化比較試験が進行中である。

照射野については、化学療法の進歩に伴い、肉眼的腫瘍体積GTVに局限して照射することが一般的になりつつある<sup>21) 15)</sup>。

#### 4) 予防的全脳照射（小細胞肺癌<sup>18)</sup>）

推奨a：小細胞肺癌の初期治療でCRがえられた症例には予防的全脳照射（PCI）を標準治療として行うよう強く勧められる（グレードA）。

推奨b：良好な初期効果が確認され次第、PCIを早期に施行した方が望ましいとの意見があるが、厳密な比較試験はないため、PCIの施行時期に関しては今後の検討課題である。行うよう勧めるだけの根拠が明確でない（グレードC）。

推奨c：PCIの線量分割は25Gy/10回から36Gy/18～24回程度、1回線量は2.5Gy以下を行うよう勧められる（グレードB）。

Auperinら<sup>19)</sup> の行ったcomplete remission（CR）症例987例のメタアナリシスで、PCIはCR例に限れば脳転移再発の頻度を著しく低下させるばかりでなく、有意に生存率を向上させることが報告された。そこで現在では、小細胞肺癌の初期治療後のCR例にはPCIが広く行われるようになった。ただし、ED例が化学療法によりCRとなった場合、PCIを追加すべきか否かに関してはまだ十分なコンセンサスはない。メタアナリシスの結果<sup>19)</sup> では、年齢、PS、治療前の病期、治療の種類にかかわらず、CR例ではPCIを追加することにより生存率はLD・ED合わせて上昇すると報告されている。この分析ではED例の割合が少ないことを念頭におきPCIの適応を決定すべきであると考えられる。

ところで、PCIの施行時期を比較した臨床試験の報告がないが、良好な初期治療効果が確認され次第、早期にPCIを施行すると脳転移再発率が低くなる傾向が認められている<sup>18) 19)</sup>。厳密な比較試験がないため、推奨グレードをCとしたが、多くのレビューで早期施行が推奨されている。



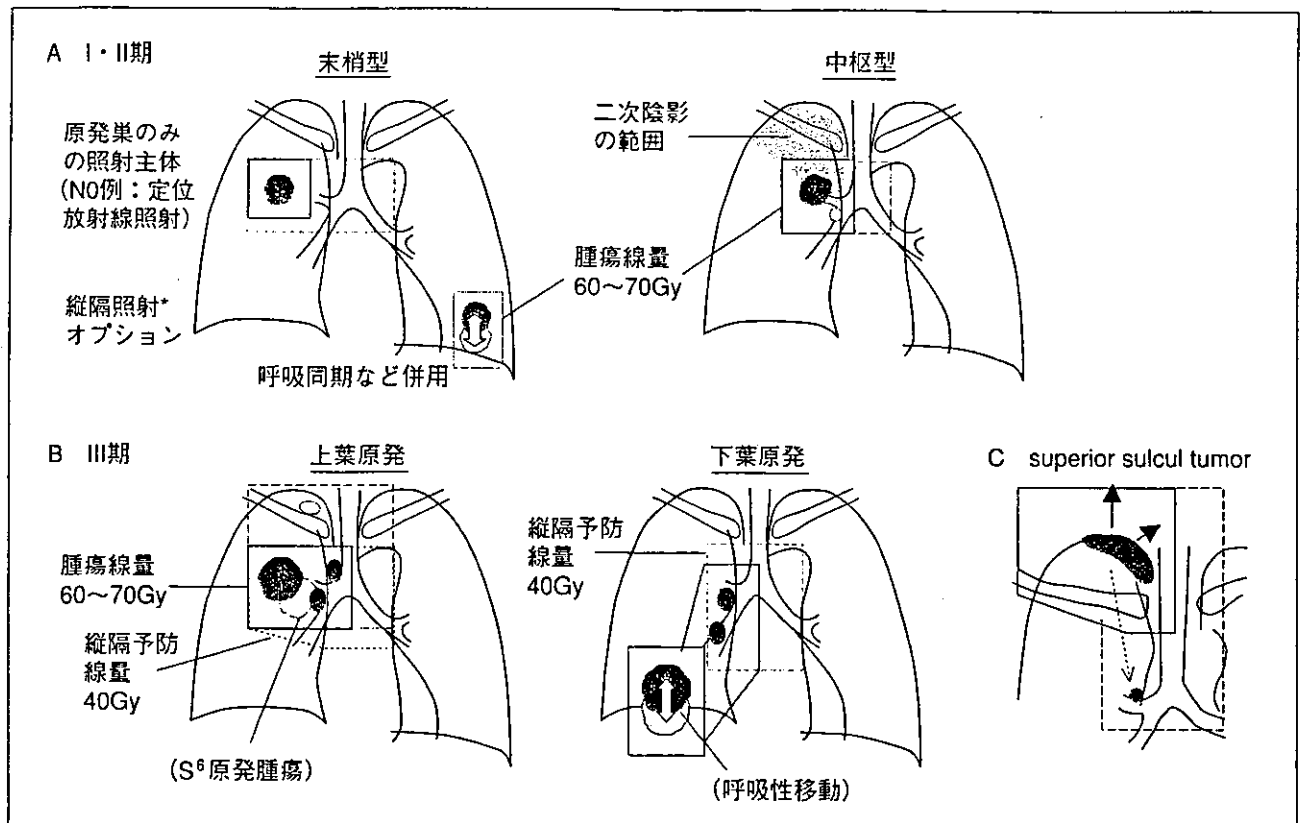


図4 非小細胞肺癌の根治的放射線治療の照射野 (文献4) から引用一部改変)

A 末梢型N0例は低肺機能例が対象となることが多く、予防的縦隔照射は必ずしも行わなくてよい。中枢型はリンパ節転移のリスクも高く、所属リンパ節を含めても照射野が大きくならないので、肺門・縦隔への予防照射を行う (\*特に扁平上皮癌)。二次陰影を伴う場合にはGTVの設定に核医学画像が有用なことがある。B 上葉あるいは下葉S6原発例では、他部位の原発例とくらべて比較的小さな照射野で縦隔の転移リンパ節を含めることができる。また、上葉原発例では、同側鎖骨上窩リンパ節まで照射野に含めても照射野は大きくならない。一方、下葉原発例では、腫瘍の呼吸性移動により、さらに照射野は大きくなる。C superior sulcus tumorでは鎖骨上窩、椎体方向への浸潤傾向が強く、進行例にもかかわらず肺門リンパ節転移のない症例も少なからず存在する。明らかなリンパ節腫大がみられない場合には、肺尖部と鎖骨上窩を含めた限局した照射野で高線量照射を行う。

## 5) 対症療法

### (1) 骨転移<sup>20)</sup>

推奨a: 骨転移の疼痛緩和に有効な標準治療として放射線治療を行うよう強く勧められる (グレードA)。

推奨b: 除痛効果と分割照射法や総線量との間に相関はみられないが、20Gy/5回、30Gy/10回、35Gy/14回などの線量分割を実地医療として行うよう勧められる (グレードB)。

放射線照射による骨転移の疼痛緩和率は75~90%と高く、緩和治療としての有効な分割照射法として20Gy/5回、30Gy/10回、35Gy/14回が広く用いられている<sup>20)</sup>。一方、1日線量が4Gyを

超える少分割短期照射法は一般的には行われていないが、期待生存期間3カ月以内、毎日の治療が困難、原腫瘍の増大などの症例には適応となる<sup>21)</sup>。

### (2) 脳転移<sup>22)</sup>

#### ① 全脳照射

脳転移に対する標準治療の1つとして全脳照射を行うよう勧められる (グレードB)。

全脳照射は多発性脳転移例に対する標準治療として広く行われている。ただし、最近では、全脳照射による頭部全体の脱毛、遅発性有害反応としての脳萎縮や痴呆のリスクなどを考慮して、全脳照射は転移個数の多い症例や小細胞癌

脳転移症例に限定されるようになってきた。特に、脳転移個数が3~4個程度であれば、初回治療として全脳照射を省いてSRSのみで治療しても予後に大差はないとの報告もある<sup>23)</sup>。

#### ② 定位放射線照射<sup>23)</sup>

推奨a：非小細胞肺癌の孤立性脳転移は、手術あるいは定位手術的照射（SRS）を行うよう勧められる（グレードB）。

推奨b：多発性脳転移でも転移巣が4個以内であればSRSを行うよう勧められる（グレードB）。

孤立性あるいは数個の脳転移に対して定位放射線照射に全脳照射を併用すべきか否かについてははまだ十分なコンセンサスはない。しかし、日本放射線腫瘍研究グループ（JROSG）の行ったランダム化比較試験では、特に肺癌で全脳照射を加えることにより予後が改善されるとの報告<sup>24)</sup>がある。

### 3. 肺癌放射線治療の問題点とガイドラインの限界

肺癌に対して放射線治療を行う場合、肺癌特有の配慮すべき項目が非常に多く、このことが放射線治療をむずかしくしている要因にもなっている。主要項目だけでも、① 個々の腫瘍の生物学的特長（組織学的・生物学的多様性、遠隔転移のリスク）、② 臨床病期の問題点（T・N因子の組み合わせの多様性、原発腫瘍の大きさと部位、診断精度）、③ 放射線物理学的問題点（線質と腫瘍内吸収線量、肺不均質補正の有無、呼吸性移動への対応）、④ 放射線生物学的問題点（腫瘍の放射線感受性・反応性、放射線肺臓炎・肺線維症、脊髄症、気管支狭窄などにかかわる正常組織の耐容線量と線量—容積関係）、⑤ 併用療法による照射効果の修飾（化学療法、手術、増感剤、防護剤、温熱療法）、などがあげられる<sup>4)</sup>。図4に組織型、病期、原発部位別による標準的な治療法の多様性について示す。

したがって、これらを含めて標準的な治療基準を示すことは大変な作業となる。ガイドラインはあくまで標準的な治療指針としてとらえ、細部の記載には限界があることを認識すべきである。個々の症例にこれを適応する場合には、

症例の背景因子を十分に把握し、科学的根拠となった論文を参照し、その論文の問題点を吟味しながら最適な治療法をつねに検討する必要がある。

（謝辞：本稿の主旨は厚生科学研究費「藤村班」の援助を受けた。なお、「放射線治療」ガイドラインは有吉寛氏、斎藤 博氏、西村恭昌氏との共同執筆である。）

### 文 献

- 1) Evidence-based Medicine (EBM) の手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究班（主任：藤村重文）：EBMの手法による肺癌診療ガイドライン、金原出版、2003
- 2) 日本放射線専門医会・医会、日本放射線腫瘍学会、日本医学放射線学会：放射線治療計画ガイドライン2004、日本放射線専門医会・医会、2004
- 3) 早川和重：非小細胞肺癌：放射線療法、加藤治文ほか監修；MOOK 肺癌の臨床、Annual Review. p195-203、篠原出版新社、2003
- 4) 早川和重ほか：肺癌放射線治療の展望。日獨医報 49：223-233、2004
- 5) 早川和重：放射線療法のquality assurance。肺癌の臨床 5：315-318、2002
- 6) Rowell NP et al：Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable)；a systematic review. Thorax 56：628-638、2001
- 7) Spiro SG et al：Lung cancer；where are we today?. Current advances in staging and nonsurgical treatment. Am J Respir Crit Care Med 166：1166-1196、2002
- 8) Tyldesley S et al：Estimating the need for radiotherapy for lung cancer；an evidence-based, epidemiologic approach. Int J Radiat Oncol Biol Phys 49：973-985、2001
- 9) Onishi H et al：Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation for stage I nonsmall cell lung carcinoma. Cancer 101：1623-1631、2004
- 10) Sause W et al：Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer；Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. Chest 117：358-364、2000
- 11) Stuschke M et al：Hyperfractionated radiotherapy of human tumors；overview of the randomized clinical trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37：259-267、1997
- 12) Pritchard RS et al：Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of

- locally advanced, unresectable, non-small-cell lung cancer. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 125 : 723-729, 1996
- 13) Chemotherapy in non-small cell lung cancer : a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 311 : 899-909, 1995
  - 14) The American Society of Clinical Oncology Treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline : Update 2003. *J Clin Oncol* 22 : 330-353, 2004
  - 15) 早川和重ほか : 小細胞肺癌に対する放射線療法. *呼吸器科* 3 : 485-493, 2003
  - 16) Erridge SC et al : Thoracic radiotherapy for limited-stage small cell lung cancer ; issues of timing, volumes, dose, and fractionation. *Semin Oncol* 30 : 26, 2003
  - 17) Noda K et al : Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346 : 85-91, 2002
  - 18) Kotalik J et al : Practice guideline on prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50 : 309-316, 2001
  - 19) Auperin A et al : Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med* 341 : 476-484, 1999
  - 20) McQuay HJ et al : Radiotherapy for the palliation of painful bone metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 1 : CD001793, 2002
  - 21) Rose CM et al : The final report of the expert panel for the radiation oncology bone metastasis work group of the American College of Radiology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40 : 1117-1124, 1998
  - 22) Coia LR et al : A report of the consensus workshop panel on the treatment of brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23 : 223-227, 1992
  - 23) 早川和重 : 肺癌の脳転移の治療は局所療法を優先すべきか、及びラディオサージェリーの役割はどこまであるのか？、永井厚志ほか編 ; *EBM呼吸器疾患の治療* 2002-2003. p422-427, 中外医学社, 2002
  - 24) Aoyama H et al : Interim report of the JROSG99-1 multi-institutional randomized trial, comparing radio-surgery alone vs. radiosurgery plus whole brain irradiation for 1-4 brain metastases. *J Clin Oncol* (2004 ASCO annual meeting proceedings (post-meeting edition)), 22 (14S) : 108s, 2004

### Summary

Clinical practice guideline on radiation therapy and tailor-made medicine for lung cancer

A clinical practice guideline on radiation therapy in the treatment of lung cancer was published by an expert multidisciplinary Panel, and the primary objective was to develop efficient practice guidelines for the treatment of lung cancer by systematic review of currently available evidence. The extracted problems were as follows : the basics of radiotherapy such as the machines, planning equipments and quality assurance, definitive radiotherapy for medically inoperable or unresectable non-small cell lung cancer, chemoradiotherapy for non-small or small cell lung cancer, prophylactic cranial irradiation, and palliative irradiation for bone and brain metastases. This guideline is expected to be useful for tailor-made medicine for lung cancer patients.

*Kazushige Hayakawa et al*  
*Department of Radiology*  
*Kitasato University School of Medicine*

# 小細胞肺癌の治療 — 放射線治療

新 部 譲\* 早 川 和 重\*\*

## はじめに

小細胞肺癌は、非小細胞肺癌と比較して、増殖が旺盛であり、早期より遠隔転移を生じやすい。画像診断上、遠隔転移を認めない症例であっても、潜在的には遠隔転移を伴っていることも多いと考えられている。そのため、無治療での生存期間の中央値は2～4ヵ月とされている。一方、放射線治療や化学療法に対する感受性は良好であり、I期症例を除き、これらを適宜組み合わせた治療がなされることが現在の標準治療である。本稿では放射線治療を中心に、その役割を①限局型小細胞肺癌(LD-SCLC)に対する根治的放射線療法、②微視的脳転移の制御を目的とした予防的全脳照射(PCI)、③広範囲な腫瘍進展や遠隔転移に伴う症状の緩和や延命を目的とした対症的照射、姑息照射を中心に概説する。

## I. 根治的放射線治療の適応

EBMの確立された根治目的の放射線治療の適応となる小細胞肺癌は、現時点では、全身状態が良好で悪性胸水を伴わない限局型小細胞肺癌(LD-SCLC)のみである<sup>1)~4)</sup>。この場合、化学療法の同時併用も必要とされる。しかし、進展型小細胞肺癌(ED-SCLC)であっても、化学療法により一側肺の1/2以下になった症例や遠隔転移巣を含めCRになった症例では胸部放射線治療を加えると有意に生存率が向上するとの臨床試験の報告もある<sup>5)</sup>。また、脳単独転移例のED-SCLCでは化学療法と放射線治療を併用することで5年以上長期生存する症例の報告もあり<sup>6)~8)</sup>、このような症例では積極的な放射線治療を施行することも念頭におく必要がある。

また、根治目的の胸部放射線治療を施行した際に忘れてはならないのは、予防的全脳照射(PCI)

である。PCIは脳再発率を低下させるのみでなく、全生存率を向上させることがメタアナリシスで示されており<sup>9)</sup>、初期治療にて腫瘍が完全消失した場合やそれに近い状態になった場合にはPCIを行うことが標準治療となっている。

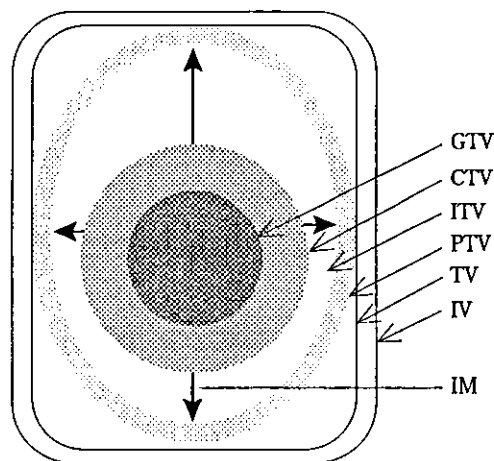
## II. 標的体積の概念

近年、三次元的治療計画が日常診療の中で施行されるようになり、標的体積という概念が定着してきた。ICRUレポート50および62によると、画像や触診、視診にて確認できる腫瘍体積をGTV(Gross Tumor Volume)と定義し、GTVとその周囲の顕微鏡的な進展範囲あるいは照射すべき所属リンパ節領域を含んだ標的体積をCTV(Clinical Target Volume)と定義している。さらに、CTVに呼吸性移動等の体内臓器の動きを加味した標的体積をITV(Internal Target Volume)、ITVに照射ごとの設定誤差を加味した標的体積をPTV(Planning Target Volume)と定義している(図1)。これらの標的を三次元治療計画装置上で囲むことで、三次元的な照射野が設定されることになる。

## III. 胸部照射の標的体積

LD-SCLCに対するGTVは原発巣と腫大した肺門部、縦隔および鎖骨上リンパ節とする。原則としてこれらはCT画像にて評価し、リンパ節については縦隔条件にて、原発巣については肺野条件を参考にして決定する。CTVに関しては原則として、GTVに1cmのマージンを設定した領域に同側肺門、気管分岐部リンパ節、上縦隔までの縦隔リンパ節領域を加えた体積とするが、鎖骨上窩リンパ節転移を認める場合には、同部も含める。ただし、原発巣が縦隔リンパ節と一塊となった中樞型の小細胞肺癌では、顕微鏡的にリンパ節から肺野に進展している可能性は少ないと考えられる

北里大学医学部放射線科学 \*専任講師 \*\*教授



GTV	Gross tumor volume (肉眼的腫瘍体積)	画像や触診で確認できる腫瘍体積
CTV	Clinical target volume (臨床標的体積)	GTV+顕微鏡的な腫瘍進展範囲
ITV	Internal target volume	CTV+IM
PTV	Planning target volume (計画標的体積)	ITV+SM
TV	Treated Volume (治療体積)	PTV内の最小線量と同じ等線量値で囲まれる体積
IV	Irradiated Volume (照射体積)	正常組織の耐用にとって有意であると考えられる線量が照射される体積
IM (internal margin) : 呼吸移動や消化管ガスによる影響などの体内臓器移動マージン SM (set up margin) : 毎日の治療における設定誤差		

図 1 標的体積の概念(文献4より引用)

ため、適宜、1 cmよりも小さなマージンとすることも症候性の肺炎を防ぐためには重要なことである。ITVはX線透視などで呼吸性移動を加味し、症例ごとに設定する。PTVに関しては、ITVにセットアップマージンとして0.5cm程度を加える。

#### IV. 放射線治療計画上の留意点

従来のX線透視装置を用いた二次元放射線治療計画では、片側肺の1/2(右上葉または左上区原発の場合には2/3)を超えないように照射野を設定することが推奨されていた。しかし、近年、三次元放射線治療が実地医療でルーチンに施行されるようになり、三次元治療計画装置を用いた線量-容積関係(DVH: Dose-Volume Histogram)を用いて症候性の肺炎のリスクを低下させるための工夫がなされてきている。Grahamらはこの手法を用い、 $V_{20}$ (20Gy以上照射される正常肺体積の全肺に対する割合)が40%を超えると症候性の放射線肺臓炎が多くなると報告している<sup>10)</sup>。さらに、Tsujiノらは、化学療法を併用する場合には25%を超えないように治療計画することを推奨している<sup>11)</sup>。

不均質補正も肺癌の放射線治療計画上、重要

な事項である。不均質補正にはさまざまな計算アルゴリズムがあるが、現在、もっとも正確に線量計算が可能な方法はsuperposition/concolution法とされている。今後、この補正方法を用いた線量計算が主体となると思われるが、注意すべき点は従来の不均質補正を行わない場合などと、線量が等価にはならない点である。このことを留意した上で、高精度な線量計算を用いた治療計画を行うことが推奨される。

#### V. 胸部照射方法

##### 1. 照射の時期

化学療法を胸部照射の併用方法については、早期同時併用(early concurrent)、後期同時併用(late concurrent)、順次(sequential)、交替(alternating)の4方法があるが(図2)、現在では、全身状態が良好なLD-SCLCに関しては、早期同時併用が標準とされている。以前、腫瘍量を小さくしてから照射する順次併用方法と可及的にintensiveな治療を行う同時併用療法の意義について議論されたこともある。順次併用法と同時併用法とを比較した本邦の臨床試験JCOG9104では、5年生存率はそれぞれ18.3%、23.7%と報告され

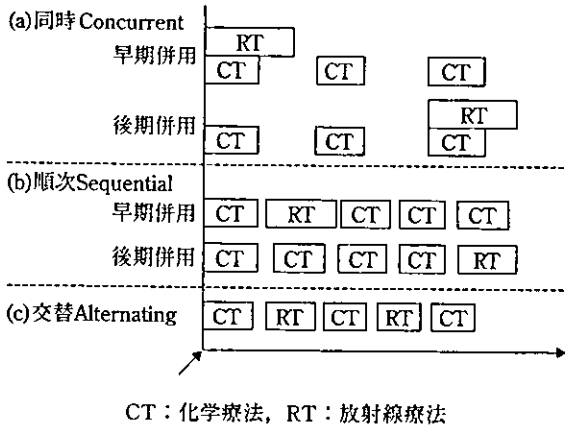


図 2 放射線・化学療法併用療法の併用時期

ており (図 3), 同時併用の方が推奨される結果となった<sup>12)</sup>。さらに, Murray らは早期同時併用 (化療開始 3 週後より開始) と後期同時併用 (化療開始 15 週後) を比較したところ, それぞれ 5 年生存率が 20% と 11% ( $p=0.006$ ) と有意に早期併用が良好であったと報告している<sup>13)</sup>。一方, 交替療法については, 3 つの比較試験にて順次併用, 早期同時併用と比較されているが, いずれも生存の改善は認められなかった<sup>14) - 16)</sup>。

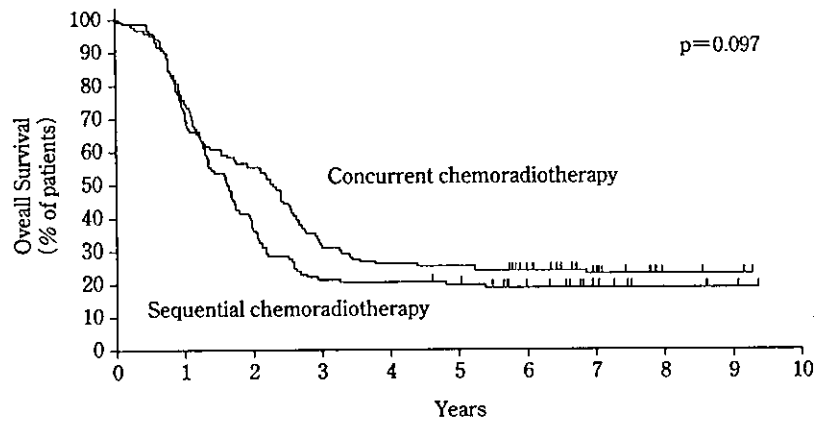
2. 分割方法と線量

従来, 放射線治療は通常, 1 日 1 回 1.8~2.0Gy で週 5 回照射する方法が主体であったが, 放射線生物学的観点より 1 日 2 回照射する多分割照射法の利点が示唆されてきた。Turrisi らは通常分割法と加速過分割照射法の 2 群に対し, 化学療法同時併用での臨床試験を検討した<sup>17)</sup>。この臨床試験

での通常分割法は 1 回 1.8Gy で総線量 45Gy を 5 週間で照射し, 加速過分割照射法では 1 回 1.5Gy で 1 日 2 回照射し, 総線量 45Gy を 3 週間で照射した。化学療法は両群ともシスプラチンとエトポシドで計 4 コース施行された。結果, 通常分割法と加速過分割照射法では, それぞれ 5 年生存率 16% と 26% ( $p=0.03$ ) となり (図 4), 有意に過速過分割照射法が良好であった。以上の結果から, 現在では, 全身状態が良好な LD-SCLC では加速過分割照射法を施行することが標準とされている。

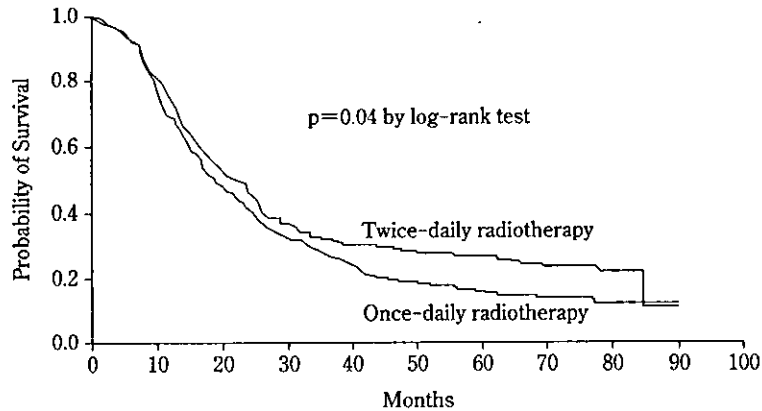
VI. 予防的全脳照射 (PCI; Prophylactic Cranial Irradiation)

小細胞肺癌は PCI を施行しない場合脳転移率が高いことがわかっており, 最終的な脳転移の発症率は 50% を超えるともいわれている。Auperin らは 7 つの臨床試験のメタアナリシスを行い, PCI は CR 例に限れば脳再発率を低下させるのみでなく (図 5), 生存率を有意に向上させる (図 6) と報告した<sup>9)</sup>。これらの結果より, 現在では, 初回治療にて CR もしくは good PR の LD-SCLC に対しては PCI を施行するのが標準となっている。さらに, 施行の時期についても Auperin らの報告の subset analysis により, 4 ヶ月以内の施行で有意に脳内再発率の低下が得られることが示されており (表 1), 該当症例に対しては, 早期の PCI の施行が推奨される。また, ED-SCLC の場合でも, CR が得られた場合には PCI の有効性が示されているが, 少ない症例数の検討であり,



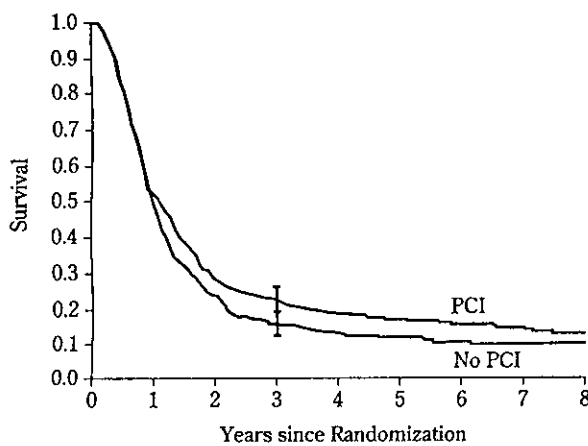
No. at Risk		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Sequential chemoradiotherapy	114	83	41	24	23	21	14	7	3	2		
Concurrent chemoradiotherapy	114	86	63	34	29	28	21	12	3	2		

図 3 限局型小細胞肺癌に対する順次および同時化学療法併用放射線治療の生存率の比較 (文献 11 より引用)



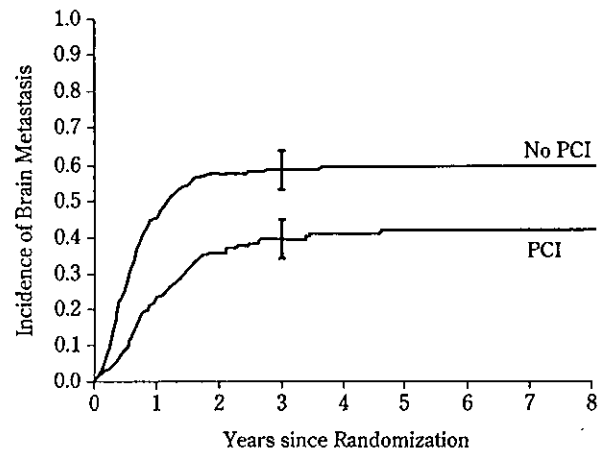
Treatment Group	0~20 Mo	20~40 Mo	40~60 Mo	60~80 Mo	80~100 Mo
	no. of deaths/no. at risk				
Once daily	108/206	48/96	15/47	4/21	0/5
Twice daily	100/211	47/109	7/62	5/42	1/14

図 4 限局型小細胞肺癌に対する通常分割照射法と加速過分割照射法の生存率の比較 (文献17より引用)



No. at Risk									
No PCI	461	224	103	61	44	34	23	19	15
PCI	526	276	139	101	66	52	40	29	17

図 5 CRの得られた小細胞肺癌においてPCI施行例と非施行例での生存率の比較 (文献9より引用)



No. at Risk									
No PCI	457	171	88	57	41	32	21	18	14
PCI	524	248	133	96	66	52	40	29	17

図 6 小細胞肺癌においてPCI施行例と非施行例での脳再発率の比較 (文献9より引用)

表 1 PCIの時期による脳転移の相対危険度 (文献9より改変)

Time between start of induction therapy and randomization	Number of Treatment Group	Number of Control Group	p-value Inter-Action	Treand
<4 mo	84	77	0.03	0.01
4~6 mo	127	152		
>6 mo	102	91		

ED-SCLCのCR例はPCIの適応とすべきかについては、まだ十分なコンセンサスはえられていない。

一方、PCIの分割方法や線量については現在の

ところ最適な方法は見出されてはいない。一般に、25Gy/10回や30Gy/10回が広く用いられているが、明確なevidenceはない。ただし、遅発性の有害事象の軽減には1回2.5Gy以下が望ましいと考え

られている<sup>1)</sup>。

## VII. 姑息療法・対症療法

### 1. 脳転移例

多発脳転移例や脳以外の他部位への転移を伴った症例では1回3Gyで総線量30Gyの放射線治療が施行されることが一般的である。しかし、脳転移のみのED-SCLC症例や再発例では十分なdose intensityをもった放射線化学療法により5年以上生存している症例の報告のみでなく<sup>5)6)</sup>、10年生存も認められており<sup>7)</sup>、積極的な治療を検討する必要がある。

### 2. 骨転移例

骨転移を伴ったED-SCLCまたは再発SCLCでの長期無病生存例は残念ながら現在までのところ報告されていない。しかし、骨転移例では多くの場合、疼痛を伴うため、疼痛軽減のための放射線治療を施行する意義は認められており、80~90%の症例で疼痛軽減が可能とされている<sup>3)</sup>。

### 3. 胸郭内進行例

胸郭内進行のED-SCLCや再発例の中には上大静脈症候群を伴う症例も少なくない。このような場合では、通常の放射線治療を施行すると90%以上の症例で症状の軽快を認めるとされている<sup>3)</sup>。なお、化学療法は施行可能な場合には放射線治療の前に施行し、腫瘍量の減量を目指すのがよい。

## ま と め

小細胞肺癌に対する放射線治療では、放射線生物学的検討に基づく分割照射法の工夫や化学療法の併用方法の進歩により、治療成績は近年著しく向上した。とくに全身状態良好のLD-SCLCに対しては化学療法との早期同時併用に加速過分割照射法を加え、胸部への治療を施行したのちに、PCIを施行することが、現在の標準治療となっている。

## 参 考 文 献

- 1) 有吉寛, 西村恭昌, 斎藤博, 早川和重: 限局型小細胞肺癌(I期症例を除く). Evidence-based Medicine (EBM)の手法による肺癌診療ガイドライン策定に関する研究班. 編: EBMの手法による肺癌診療ガイドライン: 2003年版, 東京, 金原出版, pp161-166, 2003.
- 2) 放射線治療計画ガイドライン, 小細胞肺癌, 2004. <http://web.sapmed.ac.jp/radiol/guideline/>
- 3) 早川和重, 新部英男: 治療の実際. 小細胞肺癌. 臨牀と研究, 79: 769-773, 2002.
- 4) 早川和重, 北野雅史: 小細胞肺癌に対する放射線療法. 呼吸器科, 3: 485-493, 2003.
- 5) Jeremic, B. et al.: Role of Radiation therapy in the combined-modality treatment of patients with extensive disease small cell lung cancer: A randomized study. J Clin Oncol, 17: 2092-2099, 1999.
- 6) Kochhar, R. et al.: Survival of patients with extensive disease small cell lung cancer who have only brain metastases at initial diagnosis. Am J Clin Oncol, 20: 125-127, 1997.
- 7) Imai, R. et al.: Small cell lung cancer with a brain metastasis controlled for 5 years: a case report. Jpn J Clin Oncol, 31: 116-118, 2001.
- 8) Nübe, Y. et al.: Ten-year disease-free survival of a small cell lung cancer patient with brain metastasis treated with chemoradiotherapy. Anticancer Res, 24: 2097-2100, 2004.
- 9) Auperin, A. et al.: Prophylactic cranial irradiation for patients with small cell lung cancer in complete remission: Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. N Eng J Med, 341: 476-484, 1999.
- 10) Graham, M. V. et al.: Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). Int J Radiat Oncol Biol Phys, 45: 323-329, 1999.
- 11) Tsujino, K. et al.: Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 55: 110-115, 2003.
- 12) Takada, M. et al.: Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. J Clin Oncol, 20: 3045-3047, 2002.
- 13) Murray, N. et al.: Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group. J Clin Oncol, 11: 336-344, 1993.
- 14) Work, E. et al.: Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. Aarhus Lung Cancer Group. J Clin Oncol, 15: 3030-3037, 1997.
- 15) Gregor, A. et al.: Randomized trial of alternating versus sequential radiotherapy/chemotherapy in limited-disease patients with small-cell lung cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group Study. J Clin Oncol, 15: 2840-2849, 1997.
- 16) Lebeau, B. et al.: A randomized clinical trial comparing concurrent and alternating thoracic irradiation for patients with limited small cell lung carcinoma. "Petites Cellules" Group. Cancer, 86: 1480-1487, 1999.
- 17) Turrisi, A. T. et al.: Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated with concurrently with cisplatin and etoposide. N Eng J Med, 340: 265-271, 1999.



---

肺癌放射線治療の展望

**Current Perspectives on Radiation Therapy  
in the Treatment of Lung Cancer**

---

早川 和重, 北野 雅史, 新部 譲

北里大学医学部 放射線科学

**Kazushige Hayakawa, M.D., Masashi Kitano, M.D., and Yuzuru Niibe, M.D.**

**Department of Radiology, Kitasato University School of Medicine**

日獨医報 第49巻第2号 2004

別 刷

## 肺癌放射線治療の展望

早川 和重, 北野 雅史, 新部 譲

北里大学医学部 放射線科学

### Current Perspectives on Radiation Therapy in the Treatment of Lung Cancer

Kazushige Hayakawa, M.D., Masashi Kitano, M.D., and Yuzuru Niibe, M.D.

#### Summary

Although radiation therapy (RT) is widely used for inoperable or unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC), local control rates after conventional radiation doses of 60–70 Gy have been disappointing. The delivery of higher radiation doses to the tumor has the possibility of improving local control. Recently, advanced radiotherapeutic methods, such as three-dimensional conformal RT and stereotactic irradiation, are expected to hold promise for safely escalating tumor dose. Furthermore, there have been advances in the technology used for patient fixation tools and the respiration synchronous system for RT. The imaging information from <sup>18</sup>F-FDG-PET scans and the fusion techniques of images also improve

Department of Radiology, Kitasato University School of Medicine

NICHIDOKU-IHO  
Vol. 49 No. 2 45–55 (2004)

target delineation in radiotherapy planning. There is increasing evidence that RT may improve the survival rate of patients with locally advanced unresectable NSCLC when combined with cisplatin-based chemotherapy or administered by altered fractionation. There is some evidence that concurrent chemoradiotherapy is associated with increased survival compared with sequential chemoradiotherapy, in spite of increased toxicity. In limited-stage small cell lung cancer, the additions of thoracic RT and prophylactic cranial irradiation to cisplatin-based systemic chemotherapy have also improved disease control.

#### はじめに

肺癌は、わが国の全悪性腫瘍による死因の第1位を占め、年間の罹患数と死亡数との差が少ない難治性の疾患である。肺癌全体の治癒率が低い理由として、症例の多くが、診断時すでに切除不能の進行癌となっていることが挙げられる。また、人口の高齢化に伴い、高齢者肺癌の増加も治療を難しくしている要因となっている。このような状況のなかで、肺癌治療に占める放射線治療の役割はますます重要となっている。

肺癌の放射線治療には、① 切除不能非小細胞肺癌の

根治的放射線療法、② 術前・術後照射、③ 小細胞肺癌の胸部照射、④ 小細胞肺癌の脳転移に対する予防的全脳照射 (prophylactic cranial irradiation : PCI)、⑤ 広範囲な腫瘍進展や遠隔転移に伴う症状の緩和を目的とした対症的照射、などがある<sup>1)</sup>。また、根治的放射線療法を行う場合、肺癌に特有な配慮すべき項目が非常に多く (表1)<sup>1)</sup>、このことが放射線治療を難しくしている要因にもなっている。

本稿では、主として肺癌放射線治療において画像診断が果たす役割、集学的治療に占める根治的放射線療法の現状と問題点、最近の治療法の進歩と今後の展望

について述べる。

## 肺癌の治療方針と画像診断の役割

### 1. 肺癌の組織型・病期分類と治療方針

肺癌の組織分類は、早期であれば局所治療で治癒が望める非小細胞肺癌と、増殖が旺盛で全身性疾患の性格を有する小細胞肺癌とに大別されている。小細胞肺癌は肺癌全体の15～20%を占める程度で、大半は非小細胞肺癌である。

非小細胞肺癌の治療方針は通常UICCあるいは肺癌取扱い規約で規定されたTNM臨床病期分類に基づき決定される。根治的治療の第一選択は手術療法であり、I/II期とIII期の一部の症例が主な対象となる(表2)<sup>2)</sup>。しかし、診断時すでに進行している症例が多く、切除対象となるのは20～30%程度にすぎない。

非小細胞肺癌で根治的放射線療法の適応となるのは、臨床病期bulky N2/IIIaおよび悪性胸水、対側肺門リンパ節転移を除くIIB期の局所進行癌と、高齢や合併症のために医学的に手術不能と判断されるI/II期症例である(表2)<sup>3)</sup>。さらに、局所進行癌の放射線療法では高齢者や一般全身状態(performance status: PS)不良例を除けば化学療法を併用するのが標準的治療法である<sup>4)</sup>。手術との境界領域にある局所進行癌に対する術前あるいは術後照射の意義は明らかではない<sup>5)</sup>。

一方、小細胞肺癌では、その生物学的特性から通常の病期分類よりも、限局型(limited disease: LD)および進展型(extensive disease: ED)の分類が広く用いられている<sup>6)</sup>。LDとは病巣が片側胸郭内に限局し、根治照射が可能と考えられる範囲に腫瘍が限局するもので、同側肺門、両側縦隔～鎖骨上窩リンパ節までの転移例を含むものとされ、それ以上の進展例はEDとされている。ただし、同側肺内転移症例、同側悪性胸水例の取り扱いについては必ずしも統一見解は示されていない。

小細胞肺癌は、抗癌剤に対する感受性が極めて高いことから、全身化学療法が治療の主体となる<sup>7)</sup>。さらに、LD症例では全身化学療法と胸部照射の同時併用療法が予後を大きく改善させることが明らかとなり、現在では標準的治療法となっている(表3)<sup>7)</sup>。悪性胸水を有する症例やED症例でも、化学療法後に良好な治療効果が認められた症例に対しては胸部照射が有効との報告<sup>10)</sup>もあるが十分なコンセンサスは得られていない。なお、初期

表1 肺癌放射線治療計画にかかわる主要項目<sup>1)</sup>

① 個々の腫瘍の生物学的特長 組織学的・生物学的多様性 遠隔転移のリスク
② 放射線物理学の問題点 線質と腫瘍内吸収線量 肺不均質補正の有無 呼吸性移動への対応
③ 放射線生物学の問題点 腫瘍の放射線感受性・反応性 正常組織の耐容線量と線量-容積関係 放射線肺炎・肺線維症、脊髄症、気管支狭窄
④ 併用療法による照射効果の修飾 化学療法 増感剤、防護剤 温熱療法 術後照射(手術による腫瘍母地への影響)

治療で完全奏効(complete response: CR)の効果が得られた症例にはPCIが推奨されている<sup>7,11)</sup>。

小細胞肺癌に対する外科切除の意義については疑問視されてきたが、臨床病期I期例では比較的良好な手術成績が示されており<sup>12)</sup>、化学放射線療法後の手術適応とともに今後の重要な課題のひとつである。

### 2. 画像診断の役割

肺癌診断における画像診断の役割は、① 初回診断、② 病期決定、③ 経過観察の時期に分けられる(表4)。最近のCT機器の進歩により末梢肺の小型腫瘍の詳細な画像所見が得られるようになり、組織所見との対比が可能となってきた。特に小型腺癌の組織構築と予後との相関性が指摘されており、CT画像から腫瘍の生物学的特性の予測もある程度可能となってきた<sup>13)</sup>。

治療方針決定時に重要なのは肺門・縦隔リンパ節転移の有無である。一般にリンパ節転移の診断にはX線CTが用いられているが、リンパ節サイズの大小で転移の有無が診断されるため、正診率は高くはないのが現状である<sup>14)</sup>。一方、癌病巣の代謝亢進を利用する核医学検査は、空間分解能では劣るものの、質的診断能に期待が寄せられている。特に最近注目されている<sup>15)</sup>FDG(<sup>18</sup>F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose)-PET(positron emission tomography)は糖代謝の亢進している癌病巣を明瞭に描出するためCTやMRIに比べてリンパ節転移の正診率ははるかに高い<sup>15)</sup>。また、1回の検査で遠隔転移の有無も

表 2 非小細胞肺癌の放射線治療に関する病期別治療指針<sup>1,4</sup>

臨床病期分類	実地医療	探索的医療(臨床試験)
I 期	外科切除 放射線療法(内科的切除不能)	切除 + 術後補助療法 (T2) 定位放射線照射 (T1)
II 期 T3N0 (superior sulcus を含む胸壁浸潤型)	外科切除 放射線療法(内科的切除不能) 術前照射 ± 化療 + 切除	周術期補助療法 + 切除 化学放射線療法
IIIA 期 T3N1 T1-3N2 (手術で初めてN2が判明した病理学的N2は除く) N2 節外浸潤(-) 単一ステーション 複数ステーション 節外浸潤(+) Bulky N2 (単純X-P, 気管支鏡で所見あり)	外科切除 外科切除 周術期補助療法 + 切除 化学放射線療法 <sup>2</sup> 化学放射線療法 <sup>2</sup>	周術期補助療法 + 切除 周術期補助療法 + 切除 周術期補助療法 + 切除 化学放射線療法 放射線療法 + 新規抗癌剤 化学放射線療法 + 分子標的薬剤
IIIB 期 T4N0-1 同一肺葉内転移 左房浸潤, 気管分枝部浸潤 <sup>1</sup> , superior sulcus tumor の 1 部 癌性胸膜炎 その他 T1-4N3	外科切除 外科切除(含、再建術 <sup>1</sup> ) 化学放射線療法 <sup>2</sup> 対症療法(胸膜癒着術 <sup>1</sup> ) 化学放射線療法 <sup>2</sup>	周術期補助療法 + 切除 周術期補助療法 + 切除 新規抗癌剤, 分子標的薬剤 周術期補助療法 + 切除 放射線療法 + 新規抗癌剤 化学放射線療法 + 分子標的薬剤

<sup>1</sup>: sleeve pneumonectomy (肺全摘術 + 気管・気管支形成術), <sup>2</sup>: 高齢者, PS 不良例は除く  
(早川和重, 北野雅史: 肺癌に対する放射線治療の原則, 癌の臨床 49: 1265-1273, 2003)より引用改変

表 3 小細胞肺癌の治療指針<sup>1</sup>

臨床病期分類	実地医療	探索的医療(臨床試験)	
限局型	I 期 化学放射線療法	術前化学療法 + 切除 術前化学放射線療法 + 切除	
	II~IIIA 期 IIIB 期 対側縦隔, 鎖骨上窩リンパ節転移	化学放射線療法 + PCI <sup>1</sup>	切除 + 術後化学放射線療法
進展型	IIIB 期 悪性胸水, 胸膜播種 対側肺門リンパ節転移	全身化学療法 ± PCI <sup>1</sup>	全身化学療法 + 胸部照射 ± PCI <sup>1</sup>
	IV 期 遠隔転移 <sup>2</sup>		

<sup>1</sup>: PCI: CR例に適応

<sup>2</sup>: 脳転移のみの症例は化学放射線療法 + 胸部照射, 脳照射の積極的治療の適応