

確認でき、骨転移についても骨シンチグラフィより診断精度に優れている<sup>15)</sup>ことから、経済効率を含めても有用性は高いと考えられている。

### 3. 放射線治療計画とフュージョン画像

最近では、放射線治療計画の際、無気肺などの腫瘍による二次陰影と腫瘍との鑑別や、転移リンパ節の有無など病巣範囲のより適切な把握のために、治療計画用CT画像と他の画像とのフュージョン画像が用いられるようになってきた。特に<sup>18</sup>F-FDG-PET画像と治療計画CT画像とのフュージョン画像の有用性が報告されている<sup>16)</sup>。

脳転移の診断には、骨の影響を受けるCTよりもMRIの方がレント下および微小転移の検出能に優れている<sup>14)</sup>。特に脳転移の定位脳照射にはMRI画像は不可欠である。

### 放射線治療計画にかかわる基本事項と課題

放射線治療計画では、正常組織の有害反応を抑えるためにCTシミュレーションによる三次元治療計画が推奨される<sup>17)</sup>。特に照射野の大きさと放射線肺臓炎発症のリスクとは大きな相関があり、線量体積ヒストグラム(dose-volume histogram: DVH)による治療計画の評価は重要である。

Grahamら<sup>17)</sup>は、放射線治療単独例を主体に肺のDVHと肺臓炎発症との関係について検討し、grade 2 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)以上の放射線肺臓炎の発症のリスクを低下させるためには、20Gy以上照射される正常肺の体積V<sub>20</sub>が正常肺全体の体積の40%を超えないように計画することが重要であると報告している。さらに、Tsujiuraら<sup>18)</sup>は、化学療法併用時には、V<sub>20</sub>が25%を超えないように治療計画することを推奨している。

原発巣が肺末梢部にある症例では、照射野が大きくなるため、照射野の縮小時に原発巣と転移リンパ節を別々の照射野で照射する方法も考慮すべきである。特に、高齢者や低肺機能患者では可能な限り縦隔・肺門への照射は避け、肉眼的腫瘍体積(gross tumor volume: GTV)に限局した照射野を設定する<sup>19)</sup>。

わが国の最近の臨床試験プロトコルでは、DVHで評価できない場合、目安としてX線位置決め写真上で照射野が片側肺の1/2(右上葉または左上区原発の場合には2/3)を超えないようにすることが規定されているが、米

表4 肺癌における画像診断の役割

1. 初回診断
① 病巣の存在部位
② 良性・悪性の鑑別
③ 病理組織型の補助診断
④ 治療効果の予測
2. 病期決定
① 原発巣の周囲臓器への浸潤程度
② 胸水・胸膜播種の有無
③ リンパ節転移の程度
④ 遠隔転移
3. 経過観察
① 局所再発の有無
② 遠隔転移再発の有無
③ 治療による有害事象の評価

国ではV<sub>30</sub>を考慮した三次元治療計画が標準的に行われている。

一方、肺の不均質補正(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が、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。また、肺補正を行うと、過去に行われた肺補正なしの臨床成績との比較が困難となるなどの問題点もある。現状では、実測値に近い計算アルゴリズムを用いた不均質補正を同時に行い、三次元的な線量分布を常に検討することが推奨される<sup>20)</sup>(図1)。また、RTOGでは三次元治療の臨床試験で肺補正による治療計画を規定する方向にある。

肺癌に対する通常の放射線治療では、<sup>60</sup>Co線や6MV未満のX線は、照射野内の正常肺組織の吸収線量が高くなることや計画標的体積(planning target volume: PTV)内の線量が不均質になることなどから、使用するのは好ましくないとされている<sup>21)</sup>。ただし、肺内孤立性腫瘍に対する照射では、X線のエネルギーが高すぎると再ビルドアップのため腫瘍辺縁の線量が低下することから6MV X線が用いられることが多い。

### 非小細胞肺癌の治療法の現状と問題点

放射線治療で腫瘍制御が望める条件としては、①腫瘍の存在範囲を照射野内に完全に含めうること、②放射線による正常組織反応が許容される照射線量の範囲内で腫瘍制御が可能なること、が必要となる。したがって、

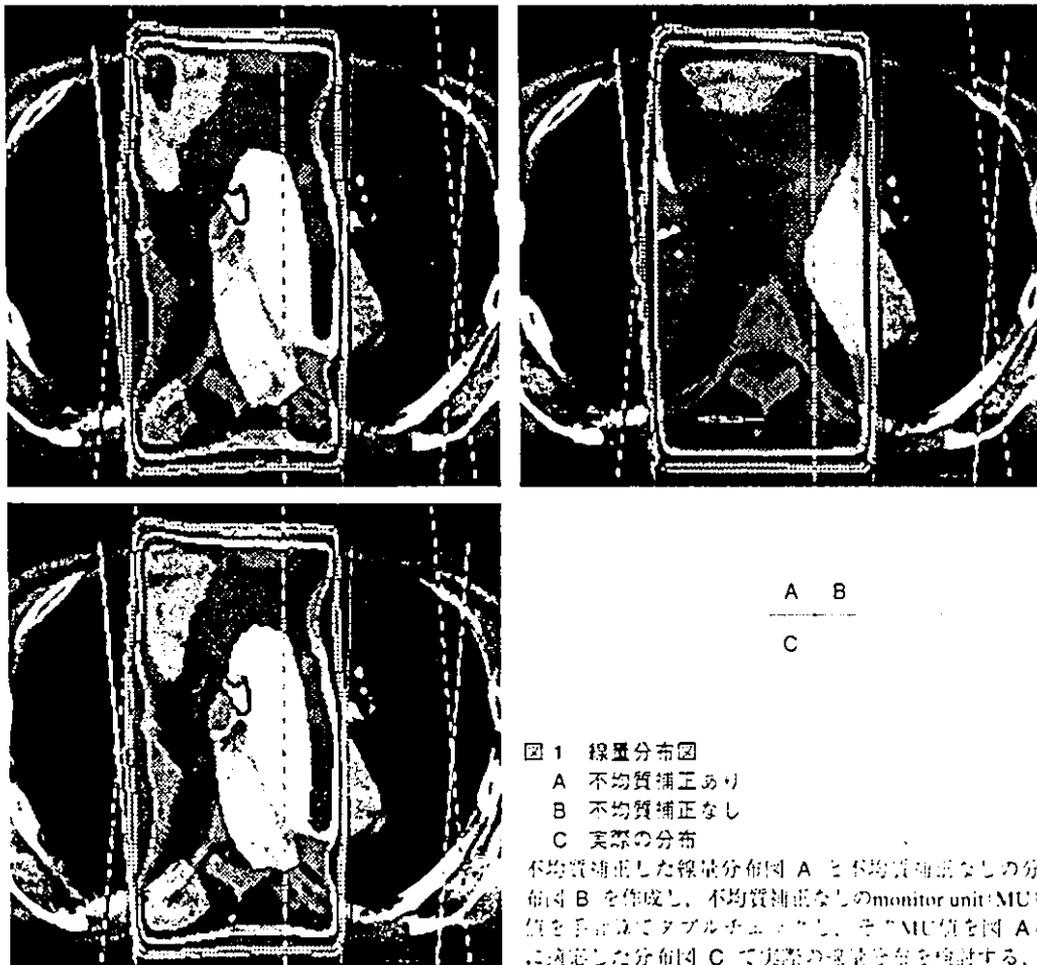


図1 線量分布図  
 A 不均質補正あり  
 B 不均質補正なし  
 C 実際の分布

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 monitor unit (MU) 値を手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。

治療の成否を制約する重要な腫瘍側の因子として、臨床病期のほかに、1 腫瘍（大動脈弓を境とする）進展様式などの生物学的特性、2 腫瘍の大きさ、3 腫瘍の占拠部位、などが挙げられる<sup>1)</sup>。宿主側因子としては、全身状態・PS、体重減少が最も重要であり、年齢のみでは大きな予後因子とはならない。

### 1. 分割照射法と線量

放射線治療では線量に応じて確率的に腫瘍細胞量が減少していくために、放射線治療による腫瘍制御の可能性は腫瘍細胞量に依存する。また、腫瘍サイズが大きくなると放射線感受性の低い低酸素細胞の割合も高くなる。したがって、腫瘍サイズが大きいほど大線量が必要となる(図2)。

通常の放射線治療では1日1回2Gyを週5回照射する単純分割照射法が用いられている。これは、正常組織

と腫瘍組織との間で放射線感受性や照射後の回復に差がみられることを利用して確立された照射法である。したがって、肺癌でも個々の腫瘍に対する最適分割照射法が存在するはずである。通常分割照射による腫瘍制御に要する線量としては、少なくとも60Gyが必要とされている<sup>2)</sup>。さらに、Jeremieら<sup>3)</sup>は、線量-効果関係のレビニューで、1/11期の根治線量は通常分割照射で65~70Gy相当以上の線量が推奨されるとしている。しかし、肺門部への80Gy以上の照射は過照射の危険性がある<sup>2,4)</sup>。顕微鏡的な腫瘍細胞量に対しては通常分割法で40~50Gyが用いられている<sup>2,5)</sup>。

近年、時間的線量配分の工夫として、1日2回以上照射する多分割照射法が注目されているが、正常組織が照射後の亜致死障害から回復する4~6時間の照射間隔をとる必要があるため、日常臨床では時間的制約から1日2回が一般的である。RTOGで非小細胞肺癌に対して行

った1回1.2Gy 1日2回の多分割照射法は、遅発性有害反応を抑えて線量増加が可能と考えられる方法であるが、線量増加試験の結果、総線量69.6Gyの照射群が単純分割照射60Gy群に比し有意に生存率が向上したと報告されている<sup>22)</sup>。しかし、それ以上線量を増加しても予後の改善は明らかではなかったとの結果も認められている。これは1回1.2Gy程度の多分割照射法では、総線量の増加も可能となるが、治療期間も延長するため、治療期間中の腫瘍の再増殖が影響しているとも考えられる。また、照射野が大きい場合には、線量増加にも限界があることを示しているものと考えられる。そこで、治療期間の延長を避けるために、英国のMedical Research Councilでは、1回1.5Gy、1日3回で週末も休まず12日間連続で54Gy照射する連続過分割加速放射線治療(continuous hyperfractionated accelerated radiotherapy: CHART)と呼ばれる照射法の臨床試験が行われた<sup>23)</sup>。その結果、CHARTは単純分割照射法60Gy/30回と比較して局所制御率に優れ、生存率もCHART群で有意な向上が認められたと報告されている<sup>24)</sup>。

2. リンパ節転移に対する照射と照射野

リンパ節転移の特徴を組織型別にみると、扁平上皮癌は肺門から縦隔へと順次性に転移していくのに対して、腺癌では非順次性に進展する(スキップ転移)傾向が認められる<sup>1)</sup>。また、扁平上皮癌では、縦隔リンパ節転移が存在しても遠隔転移を伴わない症例が少なからず認められるのに対し、腺癌の縦隔リンパ節転移例では遠隔転移の頻度は高くなる。したがって、所属リンパ節への予防照射は扁平上皮癌で意義があるものと考えられる<sup>1,25)</sup>。

切除不能局所進行(III期N2)症例では原発部位が上葉あるいは下葉上区の症例の方が他部位原発例に比べ予後良好である<sup>1)</sup>。これは、原発部位が上葉あるいは下葉上区であれば肺門・縦隔あるいは鎖骨上窩までを一緒に照射しても照射野が比較的小さくできるので、正常肺組織への照射の影響が少なくすむためである(図3)<sup>26)</sup>。リンパ節転移部位では気管分岐部や対側縦隔まで転移があると予後は不良となる<sup>1)</sup>。また、両側肺門部を含む照射は肺機能に大きな影響を及ぼすばかりでなく、重篤な肺臓炎のリスクも高くなる。鎖骨上窩リンパ節転移例は、上葉原発で同側の鎖骨上窩転移であれば照射野も小さくでき(図3)、長期生存の可能性がある<sup>26)</sup>。

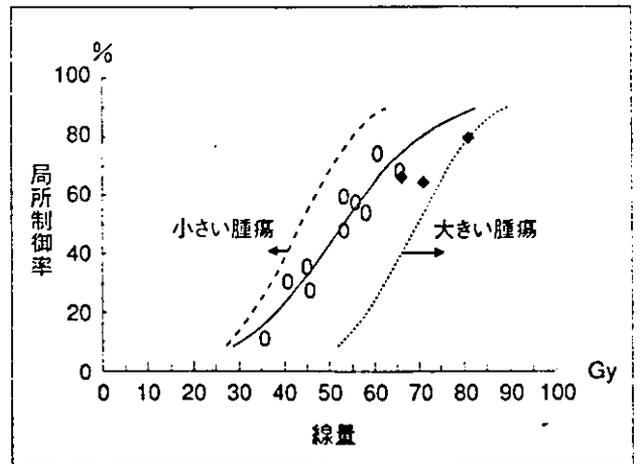


図2 非小細胞肺癌—線量と局所制御率—

Vijayakumarら<sup>27)</sup>がレビューした線量と局所制御率との関係(O)に筆者らの成績(◆)をプロットした図である。全体の線量-効果関係は実線のS状曲線になるが、これらの臨床データは大小の腫瘍が混在したものである。理論的には、小さい腫瘍では曲線は左(破線)にシフトし、制御の可能性は高くなるが、大きい腫瘍だけを扱えば大きく右(点線)へシフトするため、通常の線量での制御は難しくなる。(早川和重: 肺癌に対する放射線治療, 日本医放会誌 63: 533-538, 2003より引用改変)

一方、末梢型I期例では、原発巣に限局した照射でも縦隔リンパ節のみの再発は少なく<sup>28,29)</sup>、対象症例が高齢や低肺機能であることなどを考慮すると、原発巣のみの照射でよいと考えられている。また、肺内孤立性腫瘍への局所照射では先に述べたように10MVよりも6MV X線が望ましい<sup>1)</sup>。

3. 照射法の進歩と空間的線量分布の改善

放射線治療の基本は、病巣周囲の正常組織への影響を許容範囲内にとどめて、病巣にできるだけ大量の線量を投与することにより局所制御率の向上を図ることである。この目的のために発展してきた照射技術として三次元原体放射線治療(3-D conformal radiotherapy)<sup>30)</sup>、定位放射線照射<sup>31)</sup>がある。特に最近では局所進行癌に対する化学放射線療法でも三次元原体照射による線量増加試験<sup>32)</sup>が行われている。

小型肺癌に対して行われる定位放射線照射は、照射範囲が小さいため照射回数を1~数回とすることも可能である(他稿参照)。線量分割法では、48Gy/4回、45Gy/3回、60Gy/3回などの照射法が用いられている<sup>30)</sup>。なお、病巣の呼吸性移動への対処法として、腹部圧迫に

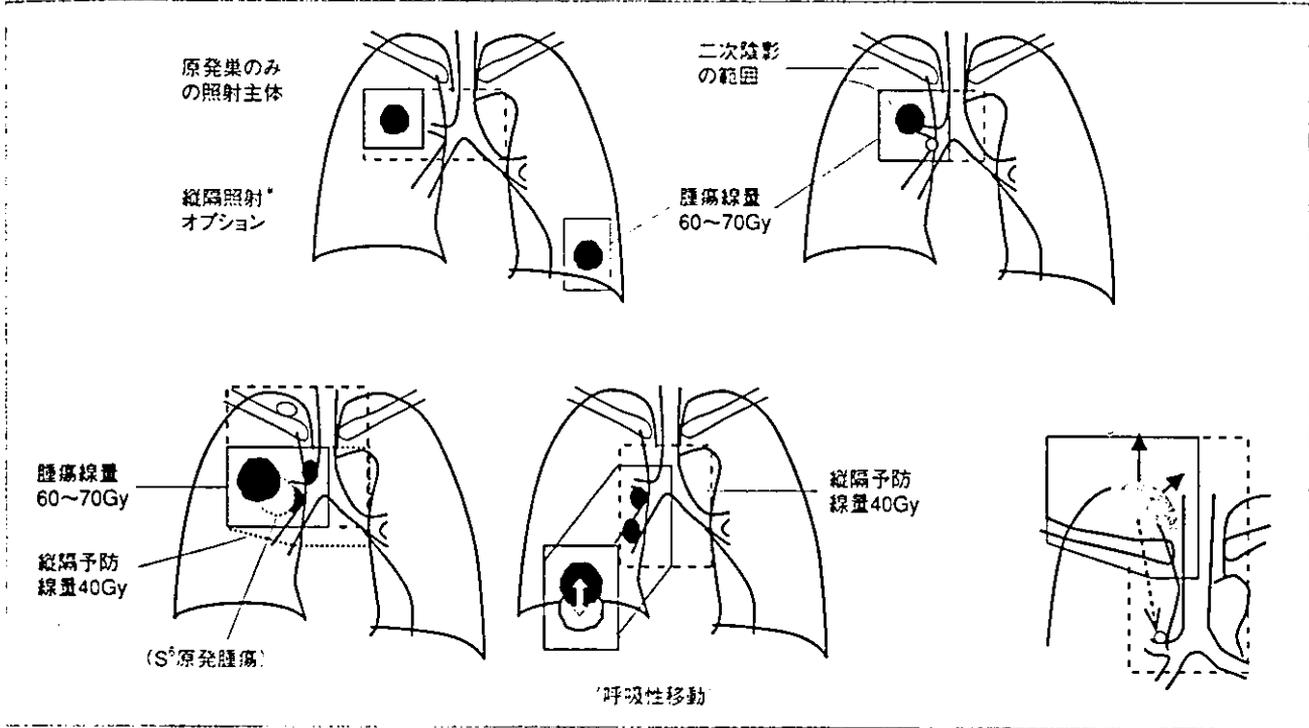


図3 非小細胞肺癌の根治的放射線療法の照射野

- A I・II期(左:末梢型,右:中枢型):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,肺門リンパ節を含めても照射野が大きくなるので,肺門・縦隔への予防照射を行う。\*特に同側上縦隔。
- B III期(左:上葉原発,右:下葉原発):上葉あるいは下葉S<sup>0</sup>原発例では,他部位の原発例と比べて比較的小さい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を含めても照射野は大きくならない。一方,下葉原発例では,転移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: superior sulcus tumorでは鎖骨上窩,椎体方向への浸潤傾向が強く,進行例にもかわらず肺門リンパ節転移のない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,鎖骨上窩と鎖骨上窩を含めた範囲に予防的高線量照射を行う。
- 早川和重:肺,羊角真寛,藤井啓彦,井上俊彦編:放射線治療マニュアル,268-281,2001,中外医学社,東京より引用改変

A  
B C

よる腹式呼吸抑制法が簡便であるが,呼吸同期や動態追跡などの照射技術も開発されている。

最近注目されている陽子線や重イオン線を用いた粒子線治療は線量分布が良好なことからconformal radiotherapyに適している。わが国でも陽子線治療施設の設置が進められており,抗腫瘍効果に優れた高LET(Linear energy transfer:線エネルギー付与)の重粒子線としては炭素イオン線に期待が集まっている。放射線医学総合研究所で行われた末梢型非小細胞肺癌に対する炭素線治療の第I/II相臨床試験<sup>2)</sup>では,腫瘍の大きさがT2でも通常の光子に換算して86.4Gy/18回あるいは72Gy/9回以上の照射を行えば90~95%局所制御可能であり,正常肺組織への影響も軽微であることがわかってきた。これ

らのデータは今後conformal radiotherapyの発展に大いに寄与することが期待されている。粒子線治療については他誌に採られているので,詳細はそちらを参照されたい。

密封小線源治療は,理想的に病巣への高線量投与が可能であり,肺癌では<sup>192</sup>Ir密封小線源を用いた気管支腔内照射がある。わが国では,肺門部早期扁平上皮癌の根治的治療法として行われており,中線量率<sup>192</sup>Ir線源による治療では85%前後の局所制御率が得られている<sup>3)</sup>。最近では高線量率<sup>192</sup>Ir後充填式治療装置の普及に伴い,高線量率<sup>192</sup>Irによる治療が行われているが,有効性の検証と今後の至適照射法の確立が待たれる。

#### 4. 組織型と治療成績

放射線療法主体の治療成績について組織型別にみると、扁平上皮癌に長期生存例が多く認められ、その治療成績には分化度による差異は認められない<sup>34)</sup>。さらに、扁平上皮癌症例は、治療後2年時に非担癌状態であれば、5年生存する可能性が高いことも示されている<sup>34)</sup>。一方、腺癌では分化度が高いと、扁平上皮癌と同等の5年生存率が得られるが、担癌生存例も含まれ、予後の良否は腫瘍の自然史に依存していると考えられる。低分化な腺癌や大細胞癌は、増殖旺盛で早くから血行性転移をきたすため、長期生存例は例外的に認められる程度である。また、局所効果を高める目的で行われたCHARTの臨床試験<sup>23)</sup>での組織型別生存率をみると、扁平上皮癌でCHARTによる明らかな利益が認められたのに対して、非扁平上皮癌ではCHARTの利益は認められなかった。これらの結果から、扁平上皮癌は、局所制御率の向上が生存に寄与する可能性が高く、加速過分割照射法 (accelerated hyperfractionation: AHF) などの照射法の工夫により治療成績の向上が期待される。また、非小細胞肺癌は少なくとも扁平上皮癌と非扁平上皮癌とに大別すべきと考えられる。

#### 5. 放射線治療効果を高める工夫

放射線治療による局所制御を高める方法としては、先に述べた ①空間的線量分布の改善、②時間的線量配分 (線量分割法) の工夫のほか、③化学薬剤や温熱などを用いた放射線の効果の修飾がある。

腫瘍細胞に対する温熱の効果は照射効果と相補的関係にあることから、併用による局所制御率の向上が期待されている。温熱療法では肺内腫瘍に対する加温は困難であるが、胸壁に接している腫瘍の加温はむしろ容易であることから、胸壁浸潤型の大きな腫瘍に対して併用効果が期待される。著者らは胸壁浸潤型肺癌に対して温熱併用放射線治療を行い、良好な局所効果を認めている<sup>35)</sup>。

#### 6. 局所進行非小細胞肺癌に対する化学放射線療法 の現状

放射線治療に抗癌剤を併用する目的としては、①潜在的微小遠隔転移の制御、②腫瘍に対する照射効果の増感、とに大別される。

##### 1) 化学放射線療法の適応

手術不能な局所進行非小細胞肺癌 (bulky N2IIIA/IIIB

期) にはシスプラチンを含む化学放射線療法を行うことが標準的治療法であり、鎖骨上窩リンパ節転移例も化学放射線療法の適応になりうると考えられている。ただし、化学放射線療法の対象となるのは、全身状態が良好 (PS: 0, I) な症例であり、現時点では70歳以上の高齢者では化学療法併用の利益は明らかではない<sup>36)</sup>。

化学療法と放射線療法との併用時期は、最近の臨床試験の結果、順次併用よりも同時併用が推奨されている (表5)<sup>7, 36, 39)</sup>。また、化学療法を併用しても通常分割照射法での必要な推奨線量は最低60Gy/6~7週である<sup>7)</sup>。化学療法との同時併用では、急性障害の軽減のためにスプリットコース照射法としても、照射休止期間の生存に対する不利益は明らかではない<sup>36)</sup>。

化学放射線順次併用療法の組織型別治療成績をみると、非扁平上皮癌では併用の利益が大きい、扁平上皮癌に対する化学療法の利益は明らかではない<sup>36)</sup>。頭頸部扁平上皮癌や子宮頸癌では化学療法併用の利益は同時併用にのみ認められていることから、非小細胞肺癌における最近の化学療法同時併用による治療成績の向上は、局所制御率の向上によるところが大きいと考えられる。

##### 2) 薬剤との相性と有害事象の防護

化学放射線療法による有害事象対策として最も重要なのは放射線と抗癌剤との相性である。シスプラチンは化学放射線療法のkey drugであり<sup>37)</sup>、プラチナ製剤あるいはエトポシドは放射線との同時併用でも安全に施行しうる薬剤である。新規抗癌剤との併用にも期待が寄せられているが、明らかに予後を改善したとする薬剤の組み合わせはまだ報告されていない。この点については注意が必要で、イリノテカンとの同時併用では、肺臓炎や食道炎などの非血液毒性のリスクが高く<sup>38)</sup>、わが国ではゲムシタピンと放射線との同時併用は禁忌である。

ところで、化学放射線療法の有害反応を軽減する方法として放射線防護剤であるamifostine (WR-2721) の併用が注目されている。このamifostineの併用効果に関するRTOGのランダム化比較試験の中間解析では、amifostineの防護効果は明らかである<sup>39)</sup>。しかし、わが国では本剤を使用できない制約がある。

#### 小細胞肺癌の治療法と課題

限局型小細胞肺癌に対する化学放射線療法に用いる抗癌剤は、シスプラチンとエトポシド (VP-16) の併用が標

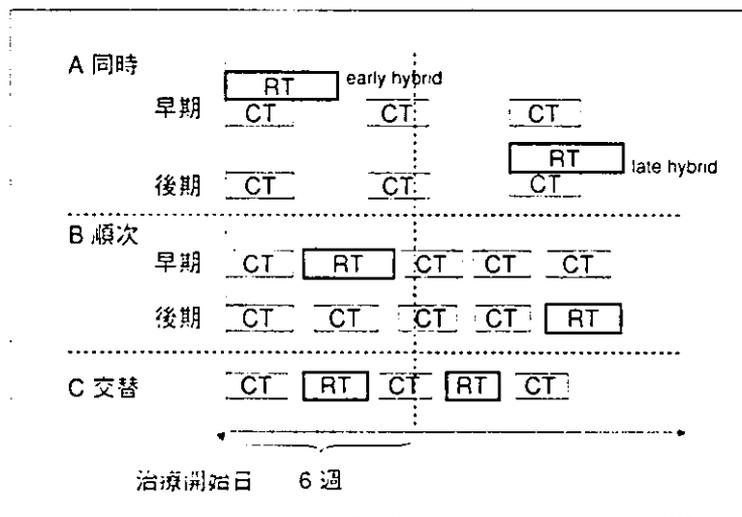
表5 臨床試験にみる切除不能非小細胞肺癌に対する化学放射線療法法の併用時期と生存率の向上<sup>37-39</sup>

臨床試験グループ・トライアル	生存期間中央値(月)	3年生存率
CALGB 8433 放射線治療単独 <sup>37</sup>	9.6	10%
CALGB 8433 順次化学放射線療法 <sup>37</sup>	13.7	24%
JCOG 9202 順次化学放射線療法 <sup>38</sup> *1	13.3	15%
JCOG 9202 同時化学放射線療法 <sup>38</sup> *1	16.5	22%
RTOG 9410 順次化学放射線療法 <sup>39</sup> *2	14.6	31%
RTOG 9410 同時化学放射線療法 <sup>39</sup> *2	17	37%
SWOG 9504 同時化学放射線療法 <sup>39</sup> *3	26	40%

\*1:放射線治療:スプリットコース照射56Gy/28回

\*2:RTOG 9410:順次cisplatin/vinblastine → RT 60Gy/30回, 同時cisplatin/vinblastine + RT 60Gy/30回, cisplatin/etoposide (oral) + 69.6Gy/58回(1.2Gy b.i.d)

\*3:SWOG 9504:同時cisplatin/etoposide + RT 61Gy(45Gy/25回 + Boost 16Gy/8回) → docetaxel



RT: radiotherapy, CT: chemotherapy

図4 小細胞肺癌に対する放射線療法と化学療法法の併用時期<sup>41</sup>  
臨床試験のなかで治療成績が最も良好なのは、放射線治療が治療開始日から6週以内に終了しているものである。

準的組み合わせとなっている。胸部照射では、①併用時期、②分割照射法、③線量、④照射野について議論されている。治療成績を向上させるためには、化学療法との併用時期が重要で、胸部照射は治療開始早期に化学療法と同時にすることが望ましいとされている<sup>42</sup>。Erridgeら<sup>43</sup>は、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パッケージと定義し、代表的臨床試験のなかで治療成績が最も優れているのは、このパッケージ期間が6週以内の治療群であるとしている(図4)。胸部照射の線量分割法は、全照射期間を短縮するAHF(45Gy/30回/3週)が推奨されている<sup>44</sup>が、AHFが

不可能な場合には、通常分割照射法で45~54Gy/25~30回/5~6週が推奨される<sup>45</sup>。

PCIは、初期治療でCRが得られた症例に標準治療として推奨されている<sup>41, 46</sup>。PCIの線量については、有害反応の軽減のため、1回2.5Gy以下の分割法が望ましく、総線量25Gy以上が推奨されている<sup>47</sup>が、至適線量については、さらに検討が進められている。施行時期は、できるだけ早い時期に行う方が有効とする報告が多い<sup>48</sup>。しかし、化学療法との同時併用は精神神経症状の増強をもたらす可能性があることから、PCI施行前後の1週間は化学療法を控えるべきとされている<sup>49</sup>。

まとめ

非小細胞肺癌では、最近の放射線治療機器、照射法の進歩により局所への高線量投与が可能となり、局所制御率は向上しつつある。特に、医学的に切除不能なI期例では、定位放射線照射に期待が寄せられている。また、局所進行癌に対しては化学放射線療法が標準的治療となったが、なお腫瘍の生物学的特性に応じた最適併用療法の検討が重要である。

小細胞肺癌の治療成績はプラチナ剤の登場と化学放射線療法の進歩により著しく向上したが、照射方法にはまだ議論の余地がある。

【参考文献】

- 1) 早川和重：肺癌に対する放射線治療。日本医放会誌 63：533-538, 2003
- 2) 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
- 3) Tyldesley S, Boyd C, Schulze K, 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
- 4) 早川和重：III期非小細胞肺癌の治療戦略。末舛恵一監修, 江口研二, 加藤治文, 西條長宏, ほか編：肺癌の最新医療。160-165, 2003, 先端医療技術研究所, 東京
- 5) Pritchard RS, Anthony SP: 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
- 6) 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
- 7) 有吉 寛, 西村恭昌, 斎藤 博, ほか：肺癌の放射線治療。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編：EBMの手法による肺癌診療ガイドライン 2003年度版。39-70, 2003, 金原出版, 東京
- 8) Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet* 352: 257-263, 1998
- 9) 早川和重, 新都英男：治療の実際 小細胞肺癌。臨床と研究 79：769-773, 2002
- 10) Jeremie B, Shibamoto Y, Nikolic N, 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
- 11) Vines EF, Le Pechoux C, Arriagada R: Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer. *Semin Oncol* 30: 38-46, 2003
- 12) Passlick B: Can surgery improve local control in small cell lung cancer? *Lung Cancer* 33(suppl 1): S147-S151, 2001
- 13) 楠本昌彦, 立石宇貴秀, 金子昌弘, ほか：小型肺結節のCT診断。加藤治文, 西條長宏, 福岡正博, ほか監修：MOOK 肺癌の臨床 Annual Review 2003 疫学・発見・診断・治療。53-61, 2003, 篠原出版新社, 東京
- 14) 森 清志：画像診断。福岡正博, 西條長宏編：プラクティカル内科シリーズ1 肺癌-患者へのアプローチから治療の最前線まで(改訂第2版)。23-31, 2003, 南江堂, 東京
- 15) Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al: American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 22: 330-353, 2004
- 16) Paulino AC, Thorstad WL, Fox T: Role of fusion in radiotherapy treatment planning. *Semin Nucl Med* 33: 238-243, 2003
- 17) Graham MV, Purdy JA, Emami B, 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
- 18) Tsujino K, Hirota S, Endo M, 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
- 19) Jeremie B, Classen J, Bamberg M: Radiotherapy alone in technically operable, medically inoperable, early-stage (I, II) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54: 119-130, 2002
- 20) Hayakawa K, Mitsuhashi N, Niibe H, et al: Radiation therapy for Stage I-III epidermoid carcinoma of the lung. *Lung Cancer* 8: 213-224, 1992
- 21) Emami B: Three-dimensional conformal radiation therapy in bronchogenic carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 6: 92-97, 1996
- 22) Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, et al: A randomized phase I/II trial of hyperfractionated radiation therapy with total doses of 60.0 Gy to 79.2 Gy: possible survival benefit with  $\geq 69.6$  Gy in favorable patients with Radiation Therapy Oncology Group stage III non-small-cell lung carcinoma: report of Radiation Therapy Oncology Group 83-11. *J Clin Oncol* 8: 1543-1555, 1990
- 23) Saunders M, Dische S, Barrett A, et al: Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee. *Radiat Oncol* 52: 137-148, 1999

- 24) Hayakawa K, Mitsuhashi N, Niibe H, et al: Definitive radiation therapy for clinical stage N0-N1 epidermoid carcinoma of the lung. *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol* **5**: 261-269, 1993
- 25) 早川和重: 胸部照射, 脳照射. 福岡正博, 西條長安編: プラクティカル内科シリーズ1 肺癌-患者へのアプローチから治療の最前線まで(改訂第2版), 96-104, 2003, 南江堂, 東京
- 26) Komaki R, Cox JD, Hartz AJ, et al: Characteristics of long-term survivors after treatment for inoperable carcinoma of the lung. *Am J Clin Oncol* **8**: 362-370, 1985
- 27) Rowell NP, Williams CJ: 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
- 28) Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y, et al: Limited field irradiation for medically inoperable patients with peripheral stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* **26**: 137-142, 1999
- 29) 森田晴三: 原体照射法(conformation radiotherapy)と conformal radiotherapy(CRT). *日放腫会誌* **10**: 281-291, 1998
- 30) 高井良寿, 山田章吾: 定位放射線療法. 末姓恵一監修, 江口研二, 加藤治文, 西條長安, ほかも編: 肺癌の最新治療, 302-308, 2003, 先端医療技術研究会, 東京
- 31) Wilson EM: Three-dimensional conformal radiotherapy in the radical treatment of non-small cell lung cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* **15**: 412-419, 2003
- 32) Miyamoto T, Yamamoto N, Nishimura H, et al: Carbon ion radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiother Oncol* **66**: 127-140, 2003
- 33) Fuwa S, Matsumoto A, Kamata M, et al: External irradiation and intraluminal irradiation using middle-dose-rate iridium in patients with roentgenographically occult lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **49**: 965-971, 2001
- 34) Nakajima Y, Hayakawa K, Mitsuhashi N, et al: Long-term survivors of non-small cell lung cancer after radiation therapy: the significance of histological type. *Cancer Res* **17**: 2769-2773, 1997
- 35) Sakurai H, Hayakawa K, Mitsuhashi N, et al: Effect of hyperthermia combined with external radiation therapy in primary non-small cell lung cancer with direct bony invasion. *Int J Hyperthermia* **18**: 472-483, 2002
- 36) Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, 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
- 37) Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, et al: Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* **88**: 1210-1215, 1996
- 38) Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al: Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **17**: 2692-2699, 1999
- 39) Vokes EE, Choy H, Gandara D, et al: Adjuvant and neoadjuvant treatments for NSCLC. *Lung Cancer* **38**(suppl 4): 29-35, 2002
- 40) Komaki R, Lee JS, Kaplan B, et al: Randomized phase III study of chemoradiation with or without amifostine for patients with favorable performance status inoperable stage II-III non-small cell lung cancer: preliminary results. *Semin Radiat Oncol* **12**(suppl 1): 46-49, 2002
- 41) Erridge SC, Murray N: Thoracic radiotherapy for limited-stage small cell lung cancer: issues of timing, volumes, dose, and fractionation. *Semin Oncol* **30**: 26-37, 2003
- 42) Turrisi AT 3rd, 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
- 43) Auperin A, Arriagada R, Pignon JP, 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
- 44) 西村恭昌: 小細胞肺癌に対する予防的全脳照射. 加藤治文, 西條長安, 福岡正博, ほかも監修: MOOK 肺癌の臨床 Annual Review 2003 受診・発見・診断・治療, 165-170, 2003, 篠原出版新社, 東京
- 45) Vijayakumar S, Myriantopoulos LC, Rosenberg I, et al: Optimization of radical radiotherapy with beam's eye view techniques for non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **21**: 779-788, 1991

手術適応外症例の治療方針  
—放射線療法—

早川和重\*

## 要 旨

I~III 期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 N2III A 期ならびに悪性胸水・胸膜播種・対側縦隔リンパ節転移を除く IIIB 期の局所進行癌と，I/II 期であっても高齢などによる心・肺機能の低下や合併症のために医学的に切除不能と判断される症例である。最近の放射線治療技術の進歩により，局所制御率・治療成績は向上しつつあるが，本稿では切除不能非小細胞肺癌に対する放射線療法の現状と治療方針について述べる。

Key words: 非小細胞肺癌，放射線治療，化学放射線療法，定位放射線照射，重粒子線治療/non-small cell lung cancer, radiotherapy, chemoradiotherapy, stereotactic irradiation, heavy ion radiotherapy

## 根治的放射線療法の適応と治療方針

I~III 期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 N2III A 期ならびに悪性胸水・胸膜播種・対側縦隔リンパ節転移を除く IIIB 期の局所進行癌症例である。I/II 期では手術療法が標準治療であるが，高齢などによる心・肺機能の低下や合併症のために医学的に切除不能と判断される症例は放射線治療の適応となる (表 1)<sup>1)~3)</sup>。本稿では局所進行 III 期症例と医学的に切除不能な I/II 期症例に対する最近の胸部放射線療法の動向と治療方針について述べる。

## 局所進行 III 期非小細胞肺癌の放射線療法

局所進行 III 期症例では，化学放射線療法が標準的治療である。化学放射線療法のよい対象となるのは，全身状態が良好 (PS: 0, 1) な症例であり，高齢や PS 不良などの理由で化学療法の適応とならない症例では，無症状であっても放射線単独療法の適応がある<sup>4)5)</sup>。

## 1) 分割照射法と線量

局所制御率を向上させる方法の一つとして時間的線量配分 (分割照射法) の最適化があ

Radiation Therapy for Inoperable or Unresectable Non-Small Cell Lung Cancer  
Kazushige HAYAKAWA\*

\* Department of Radiology, Kitasato University School of Medicine, Sagami-hara

\* 北里大学医学部放射線科学 (〒 228-8555 神奈川県相模原市北里 1-15-1)

表 1 非小細胞肺癌の放射線治療に関する病期別治療指針案

〔文献 1〕早川和重, III 期非小細胞癌の治療戦略, 末柁恵一, 監, 江口研二, 加藤治文, 西條長宏, ほか, 編. 肺癌の最新医療. 東京: 先端医療技術研究所, 2003: 160. 2) 早川和重, 北野雅史. 肺癌に対する放射線治療の原則. 2003; 49: 1265-73. より引用〕

臨床病期分類	実施医療	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 * <sup>1</sup> Superior sulcus tumor を含む胸壁浸潤 T3N0	外科切除 放射線療法 (内科的切除不能)	周術期補助療法 + 切除* <sup>1</sup> 化学放射線療法* <sup>1</sup>
IIIA 期		
T3N1	外科切除	周術期補助療法 + 切除
T1-3N2 (手術ではじめて 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	外科切除	周術期補助療法 + 切除
複数ステーション	周術期補助療法 + 切除 化学放射線療法* <sup>3</sup>	周術期補助療法 + 切除 化学放射線療法
節外浸潤 (+)	化学放射線療法* <sup>3</sup>	放射線療法 + 新規抗癌剤
BulkyN2 (単純 X-P, 気管支鏡で所見あり)		化学放射線療法 + 分子標的薬剤
IIIB 期		
T4N0-1 同一肺葉内転移	外科切除	周術期補助療法 + 切除
左房浸潤, 気管分岐部浸潤* <sup>2</sup>	外科切除,	周術期補助療法 + 切除
Superior sulcus tumor の 1 部	(含, 再建術* <sup>2</sup> ) 化学放射線療法* <sup>3</sup>	新規抗癌剤, 分子標的薬剤
癌性胸膜炎	対症療法 (胸膜癒着術)	周術期補助療法 + 切除
その他	化学放射線療法* <sup>3</sup>	放射線療法 + 新規抗癌剤
T1-4N3		化学放射線療法 + 分子標的薬剤

\*<sup>1</sup> 実施医療でも術前 (化学) 放射線療法が行われることがある

\*<sup>2</sup> sleeve pneumonectomy, \*<sup>3</sup> PS 不良例は除く

る。実際には, 1 日 1 回 1.8~2 Gy で週 5 日照射する通常分割照射法が広く用いられている (図 1)<sup>1)2)6)</sup>。これは, 正常組織と腫瘍組織との間で放射線感受性や照射後の回復に差がみられることを利用して確立された照射法である。

最近行われている分割照射法としては 1 日 2 回以上照射を行う多分割照射法 (図 1)<sup>1)2)6)</sup>がある。照射間隔は正常組織が照射後の亜致死障害から回復する時間間隔である 4 時間以上あける必要があるが, 遅発性有害反応の軽

減には最低 6 時間以上あける方がよい。したがって, 日常臨床では時間的制約から 1 日 2 回が一般的である。用いられる 1 回線量に応じて, 過分割照射法 hyperfractionation (1.2 Gy/回), 加速分割照射法 accelerated fractionation (1.8~2 Gy/回), 加速過分割照射法 accelerated hyperfractionation (1.5 Gy/回) に分類される。過分割照射法は遅発性有害反応の増強を抑えて総線量を増加する方法であり, 加速 (過) 分割照射法は, 生残腫瘍細胞の再増殖が照射開始後約 4

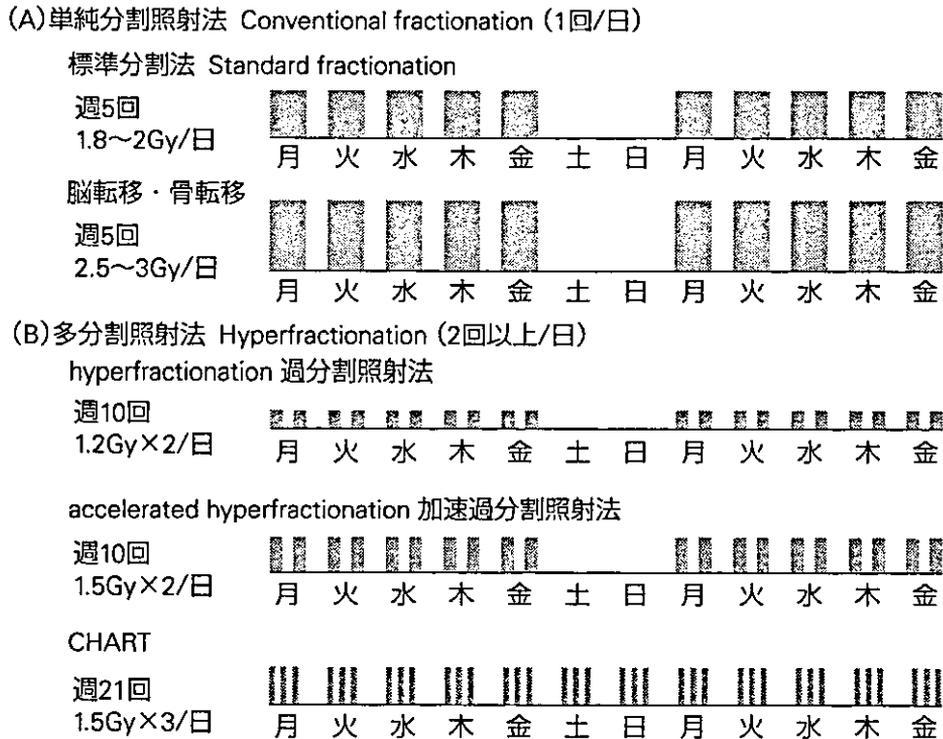


図 1 肺癌に用いられている分割照射法 (文献 2) 早川和重, 北野雅史. 肺癌に対する放射線治療の原則. 2003; 49: 1265-73. より引用)

CHART はわが国の実地医療では現実的ではないが, 照射野の工夫で 1 日 3 回照射は可能である。

週以降に加速することから治療期間の短縮を目的とした照射法である。代表的な加速過分割照射法として, 1 回 1.5 Gy を 1 日 3 回, 12 日間連日照射する Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART)<sup>7)</sup> の有用性が示されているが, わが国の実地医療の体制では実用的ではない。多分割照射では通常分割照射に比べて急性期の有害事象の増強が問題となり, 今後その軽減対策が課題である。

さて, 放射線治療では線量に応じて確率的に腫瘍細胞量が減少していくために, 放射線治療による腫瘍制御の可能性は腫瘍細胞量に依存する。また, 腫瘍サイズが大きくなると放射線感受性の低い低酸素細胞の割合も高く

なる。したがって, 腫瘍サイズが大きいほど大線量が必要となる<sup>8)</sup>。放射線単独療法で線量分割をランダム化比較した英国の 4 つの臨床試験と米国の RTOG 73-01<sup>9)</sup> のメタアナリシス<sup>9)</sup> によると, 通常分割法に換算して少なくとも線量 60 Gy 以下の領域では治療成績が総線量に依存することが示されており, 最低線量として 60 Gy が推奨されている<sup>10)</sup>。

一方, 通常照射法 60 Gy と約 70 Gy に線量を増加させる過分割照射を比較した 3 つのランダム化比較試験のメタアナリシス<sup>11)</sup> では, 過分割照射により死亡のオッズ比が 0.69 (0.51~0.95) と有意に低下した。ただし, これに含まれている通常分割照射法 (60 Gy/30 回, 6 週) と過分割照射 (69.6 Gy/

1.2 Gy 1 日 2 回, 6 週) を比較した大規模なランダム化比較試験 (対象 458 例)<sup>12)</sup> では, 両群の生存率には有意差は認められていない。また, Cox らが宿主条件のよい (KPS 70-100, 体重減少 < 5%) T1-3N2III 期非小細胞肺癌を対象に行った 1 回 1.2 Gy, 1 日 2 回の過分割照射による 79.2 Gy までのランダム化比較試験<sup>13)</sup> では, 69.6 Gy 群がそれ以上線量を増加した 74.4 Gy, 79.2 Gy の 2 群よりも有意に生存率が高かった。この理由は不明であるが, 局所進行癌では照射野が大きくなるため正常組織への影響が関与した可能性がある。Maguire ら<sup>14)</sup> は, 73.6~80 Gy/4.5~5 週の加速過分割照射によって急性障害, 晩期障害の程度が高くなり, MST は IIIA 期 13 カ月, IIIB 期 10 カ月であったと報告している。この成績は通常分割照射による成績<sup>15)</sup> と大差がなく, 多分割照射による線量増加にも限界があることを示しているものと考えられる。

過分割照射による 70 Gy までは照射の安全性は確認されているが, 現時点では通常照射法よりも過分割照射を推奨するにはエビデンスが不十分といわざるをえない。また, 70 Gy を超える線量の安全性, 有効性は示されていない。現在は, 正常組織への影響を考慮した 3 次元原体照射による線量集中性を高めた照射法による線量増加試験が進められている。

## 2) 照射野

局所進行癌の照射野は原発巣, 同側肺門, 縦隔を含めるのが標準的である (図 2)<sup>6)</sup>。上縦隔, 鎖骨上窩リンパ節転移例では鎖骨上窩も照射野に含めるが, 上葉あるいは S<sup>6</sup> 原発

例では肺門・縦隔さらに鎖骨上窩までを一括に照射しても照射野が比較的小さくできる。両側肺門部を含む照射は肺機能に大きな影響を及ぼすばかりでなく, 重篤な肺臓炎のリスクも高くなるので避けるべきである。照射野辺縁は呼吸性移動などを考慮し, 腫瘍辺縁から 1.5~2 cm, 予防的照射範囲 (臨床標的体積 PTV) では 1 cm 前後とする。なお, 有害事象として grade 2 以上の放射線肺臓炎の発症を抑えるためには, 20 Gy 以上照射される正常肺の体積  $V_{20}$  が, 放射線単独の場合には正常肺全体の体積の 40% を超えないよう (できるだけ 35% 以下になるよう)<sup>9)</sup> に, 化学療法併用例では 25% を超えないように計画する<sup>16)</sup>。原発巣が肺末梢部にある症例では, 照射野の縮小時に原発巣と転移リンパ節に照射野を分けて照射する方法も考慮すべきである。

## 3) 化学放射線療法

化学放射線療法では, 鎖骨上窩リンパ節転移例も適応になりうると考えられている。順次併用では, 70 歳以上の高齢者に対する化学療法併用の利益は明らかではない<sup>12)</sup>。併用薬剤としては, シスプラチンが key drug であり<sup>4)</sup>, プラチナ製剤を含む化学療法が推奨されている。

化学療法と放射線との併用時期は, 順次併用よりも同時併用が推奨されている<sup>4)</sup>。また, 化学療法を併用しても通常分割照射法での必要な推奨線量は最低 60 Gy/6~7 週である<sup>4)</sup>。化学療法との同時併用では, 急性障害の軽減のためにスプリットコース照射法としても, 照射休止期間の生存に対する不利益は明らかではない<sup>17)</sup>。

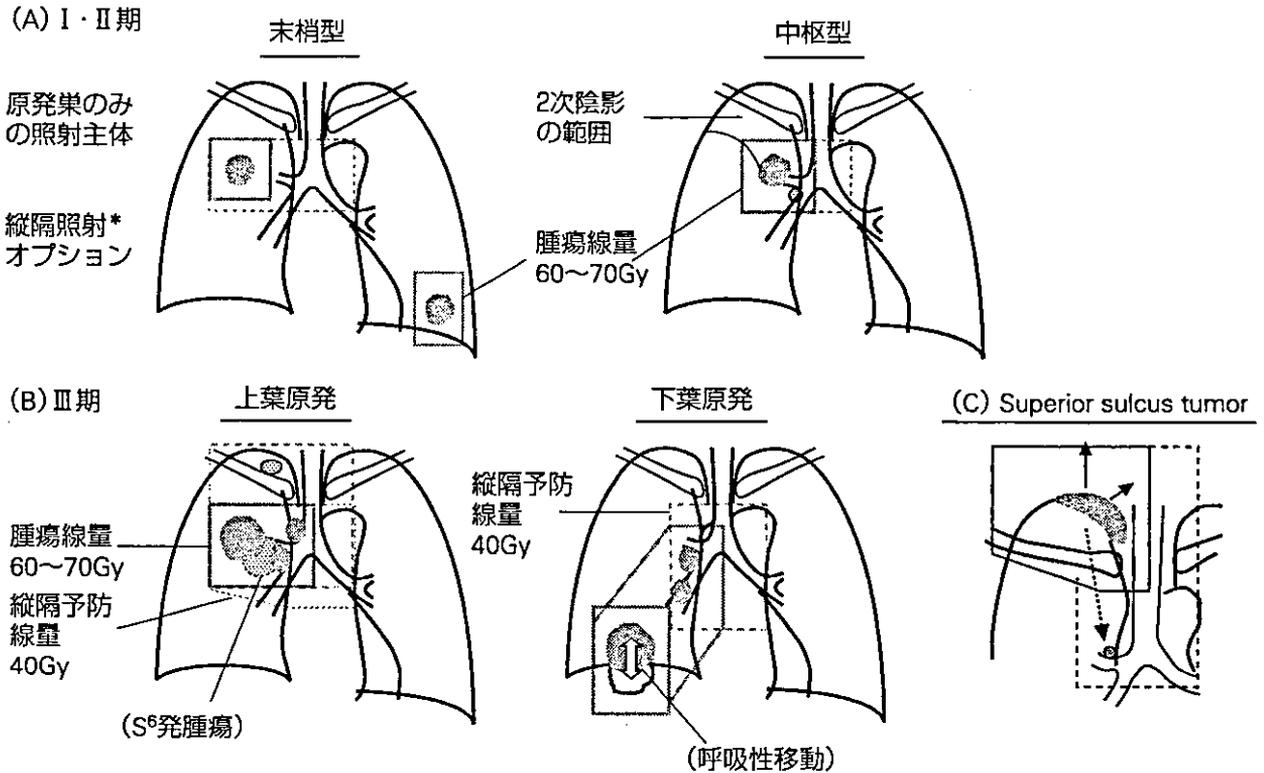


図 2 非小細胞肺癌の根治的放射線治療の照射野〔文献1) 早川和重. III期非小細胞癌の治療戦略. 末舛恵一, 監, 江口研二, 加藤治文, 西條長宏, ほか, 編. 肺癌の最新治療. 東京: 先端医療技術研究所, 2003: 160. 2) 早川和重, 北野雅史. 肺癌に対する放射線治療の原則. 2003; 49: 1265-73. 6) 早川和重. 胸部照射, 脳照射. 福岡正博, 西條長宏, 編. プラクティカル内科シリーズ1: 肺癌: 患者へのアプローチから治療の最前線まで (改訂第2版), 東京: 南江堂, 2003: 96. より引用]

(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ならないので, 肺門・縦隔への予防照射を行う (\*とくに扁平上皮癌)。

(B) 上葉あるいは下葉 S<sup>o</sup> 原発例では, 他部位の原発例と比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。また, リンパ節転移は重要な予後因子である。

併用薬剤の安全性については, 放射線との相性が重要で, シスプラチンあるいはエトポシドは放射線と同時に比較的安全に使用できる薬剤である。イリノテカンとの同時併用では, 肺臓炎や食道炎などの非血液毒性のリスクが高く検討が必要である<sup>1)~4)</sup>。なお, わ

が国ではゲムシタピンと放射線との同時併用は禁忌である。

化学放射線療法の治療成績を組織型別にみると, 順次併用療法は非扁平上皮癌に利益が大きい<sup>2)</sup>が, 同時併用療法では組織型による差は明らかではない。

### 3) 医学的に手術不能な I/II 期に対する放射線治療

#### 1) 放射線治療成績の現状と適応

医学的に手術不能な I/II 期非小細胞肺癌の放射線治療に関する大規模なシステマティックレビューとして、Rowell らの 26 論文 2003 例の治療成績の分析<sup>18)</sup>がある。それによると、全体の生存率は 2 年 33~72%，5 年 0~42%（平均 15~20%）で、他病死が 11~43%を占め、原病生存率は 2 年 54~93%，5 年 13~39%であった。局所再発は 6~70%に認められた。さらに、I 期症例に限定した根治的放射線治療のレビューでは、Sibley<sup>19)</sup>の 10 論文、Qiao ら<sup>20)</sup>の 18 論文（1988~2000 年）の分析がある。Sibley によると、長期生存例は 15%にみられ、全体の死因分析では他病死が 25%を占め、遠隔転移死が 30%で、局所再発による死亡例は 30%であった。治療に伴う Grade 3~5 の有害事象は 2%未満であった。また、Qiao らのレビュー<sup>20)</sup>では、3 年、5 年生存率がそれぞれ 34±9%，21±8%（平均値±1 SE）、死因特異的生存率は 3 年 39±10%，5 年 25±9%で、生存期間中央値は 18~33 カ月の範囲であった。一方、再発形式では局所再発率の中央値が 40%と大きな問題であったのに対して、所属リンパ節単独の再発は 0~3.2%のみであった。

医学的に手術不能な I/II 期非小細胞肺癌の治療成績については、手術例と比べると患者背景に大きな差があり、単純に比較することはできない。しかし、Tyldesley ら<sup>5)</sup>は、EBM に基づくガイドラインのシステマティックレビューを行い、医学的な理由で手術不

能な 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であるとしている。

#### 2) 腫瘍線量

I/II 期に対する放射線単独療法の治療成績をみると、通常分割照射法による 50~65 Gy 程度の線量では、5 年生存率が 15%前後であるのに対して、73.6~80 Gy/4.5~5 週の加速過分割照射では生存期間中央値が 34 カ月<sup>14)</sup>、あるいは過分割照射（69.6 Gy/1.2 Gy 1 日 2 回/6 週）では 5 年生存率が I 期 30%，II 期 25%という報告<sup>21)</sup>がある。また、通常分割照射 60 Gy と加速過分割照射の一つである CHART による 54 Gy とのランダム化比較試験での I/II 期例のみの分析では、通常分割照射群の 2 年および 4 年生存率が 24%，12%であったのに対して CHART 群ではそれぞれ 37%，18%と良好であった<sup>22)</sup>。Jeremic ら<sup>21)</sup>は、医学的切除不能 I/II 期例の線量-効果関係をレビューし、投与線量として通常分割照射に換算して 65~70 Gy 相当以上の線量が推奨されるとしている。同様に Qiao らのレビュー<sup>20)</sup>でも BED が高いほど局所制御率が高い傾向があると報告されている（図 3）。ただし、肺門部への 80 Gy 以上の照射は耐容線量を超えていると考えられる<sup>23)</sup>。

#### 3) 縦隔予防照射の意義

放射線治療の対象となる I/II 期症例の多くは高齢者や低肺機能患者であり、可能な限り縦隔・肺門リンパ節への照射は避ける方が望ましい。特に、原発巣が肺野末梢に存在する場合には、肺門・縦隔への予防照射を行う

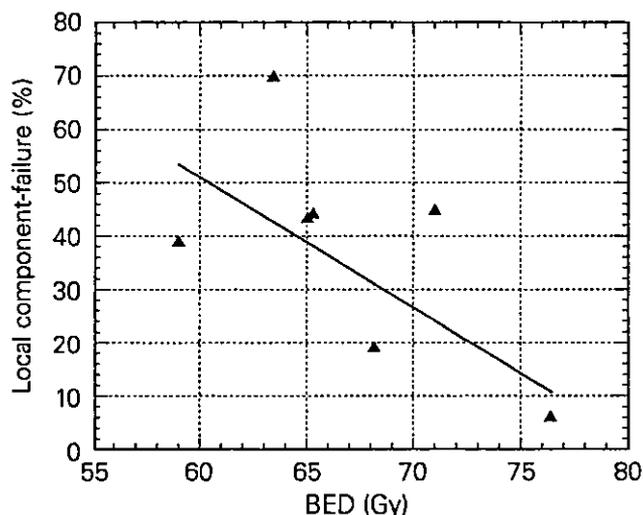


図3 局所再発率とBED (Biological effective dose) [文献20) Qiao X, Tullgren O, Lax I, et al. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2003; 41: 1-11. より引用]

註: local component-failure (局所再発, 局所+リンパ節再発, 局所+遠隔再発をすべて含む)。BED= $nd(1+d/\alpha/\beta)$ , n: 分割回数, d: 1日線量,  $\alpha/\beta=10$  Gy (腫瘍) と表される。通常分割照射 60 Gy/30回 (6週) は BD (Gy) =  $30 \times 2(1+2/10) = 72$  (Gy) となる。

と照射野が大きくなることから、肉眼的腫瘍体積 (GTV) に限局した照射が行われることが多い。現在までのところ I/II 期例に対する縦隔リンパ節への予防照射の有用性に関するランダム化比較試験はないが、Rowell ら<sup>18)</sup> や Qiao ら<sup>20)</sup> のレビューでは、I 期であれば、原発巣のみの照射でも肺門・縦隔に単独再発する可能性は 0~3% である。また、Sibley の分析<sup>19)</sup> でも、I 期に対する縦隔予防照射の有効性は確認されていない。したがって、現時点では少なくとも肺野末梢型 I 期例に対しては原発巣のみへの照射でもよいと考えられる。

しかし一方、肺門部に近い中心型肺癌では

リンパ節転移の頻度は高くなる<sup>23)</sup> ことから、扁平上皮癌や II 期ではリンパ節への予防照射が予後を改善する可能性がある<sup>20)23)24)</sup>。特に中心型扁平上皮癌では、原発巣のみの照射でも肺門リンパ節は容易に照射野に含まれるうえ、縦隔リンパ節照射を加えても照射野は大きくならない。扁平上皮癌では局所制御がそのまま治癒に結びつく可能性が高く<sup>23)25)</sup>、縦隔への予防照射の検討は重要な課題である。

#### 4) 定位放射線照射

最近の放射線治療技術の進歩の一つとして、病巣範囲に合わせて立体的に照射を行う 3次元原体照射法 (3D conformal radiotherapy) がある。特に小腫瘍に対してピンポイントで線量を集中させる定位放射線照射 (stereotactic irradiation) が注目されている。定位照射では、照射野が小さいため、分割照射法として 1 回線量を多くして照射回数を少なくする hypofractionation が用いられる。

末梢小型 I 期非小細胞肺癌に対する Uematsu らの報告<sup>26)</sup> では、原発巣のみへの定位放射線治療で 3 年生存率 66%、3 年原病生存率 88% と良好な治療成績が示されている。Nagata ら<sup>27)</sup> も 16 例の T1 肺癌に対して中心線量 48 Gy/4 回の定位照射を行い、観察期間 6~36 カ月 (中央値 19 カ月) で、すべて局所制御されていると報告している。定位照射による治療成績の向上には大きな期待が寄せられているが、至適分割照射法については今後の重要な検討課題である。

### 5) 重粒子線治療

陽子線や重イオン線を用いた粒子線治療<sup>28)</sup>は線量分布が良好なことから3次元照射に適しており、わが国では数施設で治療が進められている。放射線医学総合研究所で行われている肺野末梢型非小細胞癌に対する炭素線治療のI/II相臨床試験では良好な治療結果がえられている<sup>29)</sup>。それによると、腫瘍の大きさがT2でも通常の光子に換算して86.4 Gy/18回(6週)あるいは72 Gy/9回(3週)以上の照射を行えば90~95%の症例で局所制御可能であり、正常肺組織への影響も軽微であることが分かってきた。これらのデータは今後の陽子線治療や3次元原体照射・定位照射の発展に大いに寄与することが期待されている。

### 6) 気管支腔内小線源治療

肺門部早期扁平上皮癌に対する気管支腔内照射については、わが国から数編の報告<sup>29)30)</sup>がみられるのみである。それによると、低~中線量率<sup>192</sup>Ir密封小線源を用いた気管支腔内照射と外照射の併用で85%前後の局所制御率がえられている<sup>29)</sup>。しかし、気管支腔内照射はいまだ探索的治療の範疇に入るものであり、標準治療法としての評価は今後の検討課題である。現時点では、高線量率<sup>192</sup>Irを用いる場合には、治療法として外照射40 Gy/20回+気管支腔内照射6 Gy×3回(週1回)が推奨されている<sup>31)</sup>。なお、腔内照射にはマレコット型ウイング付アプリータを用い、線量評価の基準点として気管・主気管支では線源中心から10 mm、葉支以下では5 mmの点を用いることが勧められている<sup>31)</sup>。

### おわりに

最近の放射線治療技術の進歩により、切除不能非小細胞肺癌の局所制御率・治療成績は向上しつつある。しかし、局所進行非小細胞肺癌の治療成績向上のためには分子標的薬剤も含めた化学療法との効果的併用療法に関する研究が非常に重要である。また同時に、わが国における放射線治療技術の品質管理体制の整備も大きな課題である。

### 文 献

- 1) 早川和重. III期非小細胞癌の治療戦略. 末舛恵一監, 江口研二, 加藤治文, 西條長宏, ほか, 編. 肺癌の最新医療. 東京: 先端医療技術研究所, 2003: 160.
- 2) 早川和重, 北野雅史. 肺癌に対する放射線治療の原則. 2003; 49: 1265-73.
- 3) 早川和重. 非小細胞肺癌: 放射線療法. MOOK 肺癌の臨床 (Annual Review 2003). 東京: 篠原出版新社, 2003: 195.
- 4) 有吉 寛, 西村恭昌, 早川和重, ほか. 肺癌の放射線治療. 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) 編. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン. 東京: 金原出版, 2003: 39.
- 5) Tyldesley S, Boyd C, Schulze K, et al. Estimating the need for radiotherapy for lung cancer: an evidence-based, epidemiologic approach. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 49: 973-85.
- 6) 早川和重. 胸部照射, 脳照射. 福岡正博, 西條長宏, 編. プラクティカル内科シリーズ1: 肺癌: 患者へのアプローチから治療の最前線まで (改訂第2版). 東京: 南江堂, 2003: 96.
- 7) Saunders MI. Programming of radiotherapy in the treatment of non-small-cell lung cancer: a way to advance care. Lancet Oncol 2001; 2:

- 401-8.
- 8) Perez CA, Pajak TF, Rubin P, et al. Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy. Report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer* 1987 ; 59 : 1874-81.
  - 9) Singer JM, Price P, Dale RG. Radiobiological prediction of normal tissue toxicities and tumour response in the radiotherapy of advanced non-small- cell lung cancer. *Br J Cancer* 1998 ; 78 : 1629-33.
  - 10) Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 2996-3018.
  - 11) Stuschke M, Thames HD. Hyperfractionated radiotherapy of human tumors: overview of the randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997 ; 37 : 259-67.
  - 12) Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, 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, Southwest Oncology Group. *Chest* 2000 ; 117 : 358-64.
  - 13) Cox JD, Azarnia N, Byhardt RW, et al. N2 (clinical) non-small cell carcinoma of the lung: prospective trials of radiation therapy with total doses 60 Gy by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991 ; 20 : 7-12.
  - 14) Maguire PD, Marks LB, Sibley GS, et al. 73. 6 Gy and beyond: hyperfractionated, accelerated radiotherapy for non-small- cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 705-11.
  - 15) Hayakawa K, Mitsuhashi N, Niibe H, et al. Impact of tumor extent and location on treatment outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer treated with radiation therapy. *Jpn J Clin Oncol* 1996 ; 26 : 221-8.
  - 16) Tsujino K, Hirota S, Endo M, 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* 2003 ; 55 : 110-5.
  - 17) Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 2692-9.
  - 18) Rowell NP, Williams CJ. 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* 2001 ; 56 : 628-38.
  - 19) Sibley GS. Radiotherapy for patients with medically inoperable Stage I nonsmall cell lung carcinoma: smaller volumes and higher doses: a review. *Cancer* 1998 ; 82 : 433-8.
  - 20) Qiao X, Tullgren O, Lax I, et al. The role of radiotherapy in treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003 ; 41 : 1-11.
  - 21) Jeremic B, Classen J, Bamberg M. Radiotherapy alone in technically operable, medically inoperable, early-stage (I/II) non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 54 : 119-30.
  - 22) Bentzen SM, Saunders MI, Dische S, et al. Updated data for CHART in NSCLC: further analysis (Letter to the Editor). *Radiother Oncol* 2000 ; 55 : 86-7.
  - 23) Hayakawa K, Mitsuhashi N, Niibe, et al. Definitive radiation therapy for medically inoperable patients with stage I and II non-small cell lung cancer. *Radiat Oncol Invest* 1996 ; 4 : 165-70.
  - 24) Hayakawa K, Mitsuhashi N, Niibe H, et al. Definitive radiation therapy for clinical stage N0-N1 epidermoid carcinoma of the lung. *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol* 1993 ; 5 : 261-9.
  - 25) Nakayama Y, Hayakawa K, Niibe H, et al. Long-term survivors of non-small cell lung cancer after radiation therapy: the signifi-

- cance of histological type. *Anticancer Res* 1997; 17: 2769-73.
- 26) Uematsu M, Shioda A, Suda A, et al. Computed tomography-guided frameless stereotactic radiotherapy for stage I non-small cell lung cancer: a 5-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 666-70.
- 27) Nagata Y, Negoro Y, Aoki T, et al. Clinical outcomes of 3D conformal hypofractionated single high-dose radiotherapy for one or two lung tumors using a stereotactic body frame. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1041-6.
- 28) 馬場雅行, 宮本忠昭, 辻井博彦. 粒子線治療エビデンスとその意義. *癌の臨床* 2003; 49: 1275-81.
- 29) Fuwa N, Matsumoto A, Kamata M, et al. External irradiation and intraluminal irradiation using middle-dose-rate iridium in patients with roentgenographically occult lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 965-71.
- 30) Saito M, Yokoyama A, Kurita Y, et al. Treatment of roentgenographically occult endobronchial carcinoma with external beam radiotherapy and intraluminal low-dose-rate brachytherapy: second report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 673-80.
- 31) 野本由人, 土器屋卓志, 斎藤眞理, ほか. 高線量率気管支腔内照射のガイドライン: 厚生省がん研究助成金土器屋班の検討. *日放腫会誌* 2001; 13: 217-22.
-

【総説】

理想的なチーム医療を行うために

— 北里大学病院におけるチーム医療の実際と展望 —

北里大学医学部  
・耳鼻咽喉科  
\*\*放射線科  
\*\*\*外科  
\*\*\*\*形成外科

中山 明 仁 栗原 里 佳 宮本 俊 輔  
竹田 昌 彦 横堀 学 鈴木 立 俊  
八尾 和 雄 岡本 牧 人\* 新 部 讓  
北野 雅 史 早川 和 重\*\* 小林 伸 行\*\*\*  
酒井 直 彦\*\*\*\*

論文要旨

チーム医療は現代の医療においてその重要性を増している。各職種間の peer review は高度な医療の質を保つために重要である。北里大学病院で実践してきたチーム医療の実例から 1) 耳鼻咽喉科・放射線科の合同診察, 2) 喉頭亜全摘術における術後管理, 3) 耳鼻咽喉科, 外科, 形成外科による多科合同手術, 4) 大学病院を中心とした在宅緩和医療, について提示する。

理想的なチーム医療のための 3 つの問いかけを挙げた。1) 真の peer review ができているか, すなわち医療者間に気軽に意見が言い合える雰囲気があるか。2) 各分野にリーダーシップを発揮できる key persons がいるか, すなわち vision を示し責任を取れる人材がいるか。3) Cutting edge に身を置いているか, すなわち各職種が真のプロとして安易な妥協をせず常に先を見据えているか。

Key words: チーム医療 (team medicine), 喉頭機能温存手術 (organ preservation surgery of larynx), 在宅緩和医療 (home terminal care)

はじめに

「患者さまと共に創り出す医療」と「良質, かつ高度で信頼される医療」は当院が掲げる理念であるが, 高度, 細分化した今日の医療現場において個々の患者にもれなく理想的な医療を提供するのは容易なことではない。医療の質を保つために科や職種の垣根を越えた, いわゆる Peer Review を常に意識したチーム医療が不可欠となってきた。

当院で実践してきたチーム医療の実例から 1) 耳鼻咽喉科・放射線科の合同診察, 2) 喉頭亜全摘術の術後管理, 3) 下咽頭・頸部食道癌手術などの多科合同手術, 4) 大学病院を中心とした在宅緩和医療, について提示する。

1. 耳鼻咽喉科・放射線科の合同診察

当院が開院した 1971 年から両科の合同診察が行われ

てきた。耳鼻咽喉科は高橋廣臣前教授から筆者へ, 放射線科は橋本省三初代教授から松林隆前教授, そして早川和重教授へ, 放射線治療責任担当技師は高原齊氏から上前峰子氏へと受け継がれてきた。毎週木曜日に放射線科診察室にて両科合計 6 人の医師と責任担当技師が患者全員 (初診, 再診) の診察にあたっている。合議の上照射の適応や照射範囲などについて検討している。

平成 15 年度の延べ新患者数は 117 例で, これは全科の治療症例の約 15% にあたる。開院以来, 治療症例は増加し, この 10 年では年間 100 例を越えてきている (表 1)。部位別では喉頭 (28%) が最も多く, 口腔 (16%), 下咽頭 (15%), 中咽頭 (13%), 上咽頭 (6%), 副鼻腔 (5%), その他 (17%) と続く。

喉頭癌 T1, 2 症例の照射は開院当初から depth の評価点を照射野の中心ではなくやや深層に設定し, 評価点に対し 1 回 2 Gy, 総線量 60Gy になるように照射している<sup>1)</sup>。この方法で 5 年局所制御率が 86% と良好な成績が得られている<sup>2)</sup>。

合同診察では治療方針のみではなく, 急性期障害の観察, 外来加療症例では入院の決定を行っている。まれに

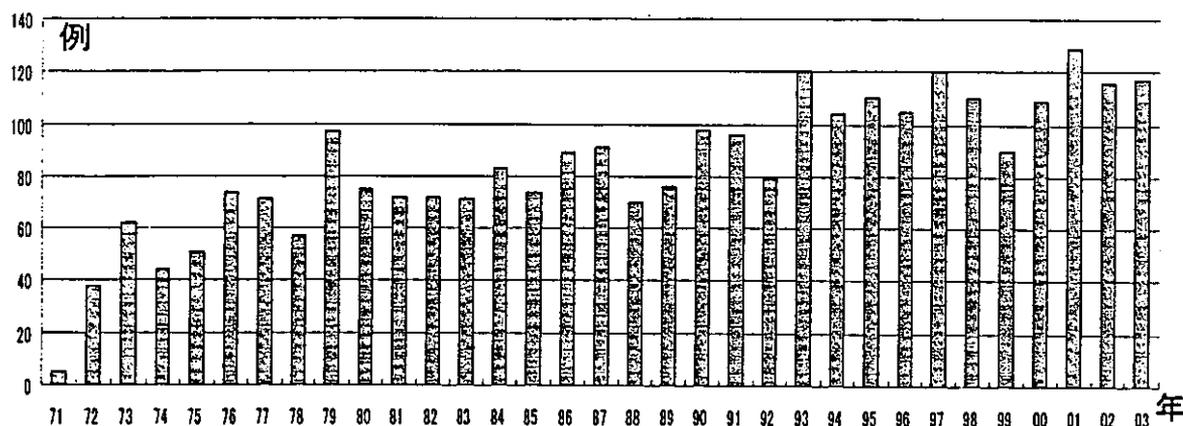
別刷請求先: 〒228-8555

神奈川県相模原市北里 1-15-1

北里大学医学部耳鼻咽喉科

中山 明仁

表 1 開院以来の頭頸部領域放射線照射延べ新患者数



治療中に照射野外に出現してくる微小なスキップ病変を見落とさないためにも複数医による診察は有意義と考えている。喉頭や各咽頭癌で一般的となってきた放射線化学療法の適応、方法についても討議している。

放射線照射例を含めた全頭頸部腫瘍患者の治療方針は毎週火曜日の耳鼻咽喉科腫瘍外来終了後に行われる治療方針カンファレンスにて議論し決定している。この会には耳鼻咽喉科医師、緩和チーム医師、病棟・外来看護師、病棟薬剤師が参加している。医師のみでは十分に得られない患者からの意見を多職種が共有し合えるよう平易な雰囲気との会となるように勤めている。治療方針は教授回診にてさらに精査される。

病状が複雑な症例についてはさらに精神科リエゾン医師、がん看護専門看護師、ソーシャルワーカーも交えてケースカンファレンスを行っている。

## 2. 喉頭亜全摘術における術後管理

喉頭亜全摘術 Supracricoid laryngectomy with Cricohyoidoepiglottopexy (SCL-CHEP) は 10 数年前より欧米で喉頭癌の主要な機能温存手術になりつつある<sup>3)</sup>。当科では本手術を 1997 年に導入し、2004 年 6 月までに 21 例(当科の喉頭全摘対象患者の約 4 割)に施行し良好な結果を得ている。

喉頭・下咽頭癌の全摘出検体は筆者が腫瘍班に加わった 10 年前から病院病理部頭頸部担当医岩淵と合同の切り出しを続けてきた。各検体につき水平や垂直断で約 10 標本前後を切り出し、腫瘍の局所進展について鏡検を交えて検討している。機能温存手術が増えた最近では切除断端が適正に取られているかの判断にこの作業はさらに欠かせないものとなっている。

機能温存手術に術後の嚥下リハビリテーションが重要であるのはいうまでもない。当科では嚥下担当医横堀が画像の解析や経験を元に言語聴覚士、栄養士と合同で作成したりハマニュアルを使用している。このマニュアル

には嚥下開始の基準、患者の姿勢(通常は坐位で軽い chin down で行う)、嚥下食の内容などが決められている。嚥下食はゼリーと半熟卵から開始し、嚥下獲得の段階(前、中期、後期<sup>4)</sup>)により 5 分粥+3 分食みじんを経て全粥+3 分食さざみにまで到達する。昨年の病院機能評価では当科の嚥下リハビリテーションにおけるチームアプローチについてよい評価を頂いた。実際の嚥下練習では嚥下担当医、主治医、受持医が朝夕約 1 時間ずつ患者と向かい合って練習をしている(図 1)。

リハ後または外来に移行するリハ中の患者は鈴木と横堀が言語聴覚士、看護師と共に嚥下外来で診察をしている。喉頭の所見をビデオで供覧するなど患者のみでなく家族にもリハの輪に加わってもらうようにしている。また、喉摘者の代用音声のリハには言語聴覚士が個別にまたは集団指導にて対応している。

## 3. 下咽頭頸部食道癌などの多科合同手術

咽頭頸部食道全摘+遊離空腸移植に代表される多科合同手術はチーム医療の典型例である。耳鼻咽喉科、外科、形成外科の 3 科合同で行われるこの手術は症例を重ねることで術中の経過がシェーマに示すような推移をたどるようになってきている(図 2)。このことにより関与する多職種の医療者がさらに効率的に動けるようになってきている。

合同手術は例えれば患者という卵を四つの科の卵で支えるような繊細なもので、全体のバランスがよければ複雑で侵襲の大きい手術でも比較的安全に行えると考えている(図 3)。各科の関係者が患者第一の姿勢を共有し、互いの技法を尊重し、術後の合併症が起こった時には責任の詮索ではなくみなが迅速に病態に対応できる体制が取れることが大切である。また、各科にはリーダーシップを発揮できる key persons が存在していることも大切である。

## 4. 大学病院を中心とした在宅緩和医療