

〔原著〕 ^{60}Co 遠隔操作式高線量率腔内照射装置を用いた
気管・気管支腔内照射

宇野 隆* 伊丹 純* 有賀 守代*
荒木 仁^a 有 水 昇^b 藤 沢 武彦**
山口 豊**

(平成6年9月29日受付, 平成6年10月24日受理)

要 旨

Co-60 遠隔操作式腔内照射装置を用いた腔内照射 (^{60}Co -HDR) が施行された患者について、局所効果ならびに臨床症状の変化から、本法の気道狭窄、咯血などに対する有用性について検討した。対象は悪性腫瘍による気道狭窄、咯血などを呈した16症例であり、いずれも姑息的治療であった。 ^{60}Co -HDRにより、主として線源移動軸外側1cmを線量評価点としたうえで、1回500-800cGy最低1週間以上の間隔にて計600-2250cGyを投与した。外部照射の併用が11例、レーザー照射併用例と化学療法併用例がそれぞれ5例および3例であった。症状緩和についての奏効率は、咯血が83% (6/7)、呼吸苦が38% (3/8)、咳嗽が23% (3/13)であった。腔内照射の局所効果は、気管支鏡所見では評価可能8症例中CR 2例、PR 5例であり、CTで判定した2例はPRであった。致死性咯血、穿孔などの重篤な副障害はみられなかった。本法は悪性腫瘍による気道狭窄、咯血に対して安全かつきわめて有効な治療法であると考えられた。

Key words: 腔内照射, Co-60 腔内照射装置, 気管支内腫瘍

略語一覧: Co-60: Cobalt-60, CR: complete response, PR: partial response, MR: minor response, HDR: High dose rate

I. 緒 言

気管・気管支領域における高線量率腔内照射法の利点は、1)外部照射と比較して健常肺組織への線量を抑えつつ腫瘍局所に対して高線量が投与可能であること、2)レーザー照射の及ばない気管支壁外浸潤例へも対処可能であること、3)高線量率であるため治療時間が短く外来治

療が可能であること、4)遠隔操作式であるためスタッフの放射線被曝がないことなどである。今回われわれは、 ^{60}Co 高線量率腔内照射装置 (^{60}Co -HDR) を使用して気管気管支領域における悪性腫瘍に対する放射線治療を試み、腫瘍による気道狭窄、出血などに対する本法の有用性について検討した。

* 千葉大学医学部放射線医学講座

** 千葉大学医学部肺癌研究施設第一臨床研究部門

(現: ^a国立国際医療センター放射線治療部, ^b東京都立医療技術短期大学)

Takashi UNO*, Jun ITAMI*, Moriyo ARUGA*, Hitoshi ARAKI^a, Noboru ARIMIZU^b, Takehiko FUJISAWA** and Yutaka YAMAGUCHI**: High Dose Rate Intraluminal Brachytherapy for Malignant Airway Tumors Using Co-60 Remote Afterloading System.

* Department of Radiology and **Department of Surgery, Institute of Pulmonary Cancer Research, School of Medicine, Chiba University, Chiba 260.

Received September 29, 1994. Accepted October 24, 1994.

II. 対象と方法

1992年以降に⁶⁰Co-HDRを用いて腔内照射が施行された原発性・転移性肺腫瘍または縦隔腫瘍による壁浸潤および壁内転移、あるいは術後の断端再発例の計16症例を対象とした (Table 1)。男性13例、女性3例で平均年

齢は61.8歳 (範囲: 34-78) であった。腫瘍の内訳は、肺癌11例 (扁平上皮癌8例、腺癌3例)、縦隔血管肉腫1例、食道癌2例、直腸癌1例、喉頭癌1例であった。治療部位は、2カ所以上治療したものをすべて含めると気管3例、左主幹5例、右主幹5例、左上幹1例、左中幹1例、右中間幹2例、右下葉枝2例であった。治療

Table 1. Patient characteristics

Characteristics			
Male/Female	13/3	RMS	5
Age	34-78 (mean : 61.8)	LLD	1
Primary site		TIM	2
Lung	11	LLL	1
Mediastinum	1	RLL	2
Gastrointestinal tract	3	Prior treatment	
Head & Neck	1	EBRT	11
Treatment site*		YAG Laser	5
Trachea	3	Chemotherapy	3
LMS	5		

* more than one site were treated in some patient

LMS/RMS : left/right main stem

LLD : left lower division bronchus

TIM : truncus intermedius

LLL/RLL : left/right lower lobar bronchus

EBRT : external beam radiation therapy

Table 2. Treatment results of

Case #	Age	ECOG PS	Primary site	Treatment site	Dose (Gy)* /Frs/days	EBRT (Gy)
1	61	2	LC	TIM	12/2/ 8	—
2	63	1	LC	RLL	12/2/ 8	51.75
3	62	1	LC	Trachea	12/2/ 8	50
4	74	1	RC	RMS/LMS	6/1/ 1	49.5
5	52	1	LC	LLD	12/2/16	49.25
6	73	3	GC	RMS/LMS	15/2/15	—
7	34	1	MA	RLL	18/3/13	—
8	70	1	LC	RMS	12/2/ 8	60
9	78	2	LC	LLL	12/2/ 8	50
10	45	1	EC	RMS/LMS	22.5/3/29	16
11	51	1	LC	TIM	6/1/ 1	60.75
12	60	1	LC	Trachea	18/3/22	—
13	67	1	LC	LMS	18/3/15	—
14	75	4	LC	RMS	8/1/ 1	51.6
15	74	3	EC	LMS	10/2/ 7	60.75
16	51	1	LC	Trachea	18/3/15	53

* Dose reference point was 10 mm outside from the linear source travel path except in case 8 (15 mm)

LC : lung cancer, RC : rectal cancer, GC : glottic cancer, MA : mediastinal angiosarcoma,

法は以下のごとくである。まず、X線透視下に気管支鏡を用いて腫瘍の進展範囲を確認し、先行治療がある場合にはその治療前の所見を含めて近位及び遠位にマージンをもたせたうえで治療域を設定した。次に、鉗子口からガイドワイヤーを挿入し、病変部位末梢へ先行、留置させたのち気管支鏡を抜去し、外径5mmのポリエチレン製アプリケータに置き換えた。模擬線源を挿入してシミュレーション写真を撮影したのち、治療室においてアプリケータを⁶⁰Co-HDRに接続したうえで実際の治療を行った。線量評価点は、16例中14例において線源移動軸の外側10mmとし、その他は15mmならびに12.5mmが各々1例であった。投与線量は、1回5-8Gyにて1つの病変部位に対して計6-22.5Gyであった。したがって、1病変につき1-3回の腔内照射となった。また、治療は原則として週1回法で行った。いずれも腫瘍による気道狭窄、出血などを改善することを目的とした姑息的治療の1つとして腔内照射が施行された症例であり、肺門型早期癌などのような根治的症例は含まれていなかった。先行併用療法は、外部照射が11例、レーザー照射が5例、化学療法施行例が3例であった。腔内照射は先行治療のある場合にはその局所効果の程度によらず施行された。

III. 結果

全16症例の治療結果について Table 2 に示した。16例中6例が外来での治療で、残りの10例は入院治療となった。このうち全身状態悪化のために治療終了後に局所の観察が不可能であった2例 (Case 11, 14) を除く14例のうち10例において、治療終了4-6週後に気管支鏡による治療効果の評価が可能であった。残りの4例は、治療終了直後より他院での経過観察となったが、いずれも診療担当医から治療後の経過についての情報が入手可能であった。なお、全身状態悪化の2例中1例 (Case 11) は、CTによる腫瘍径の変化が評価可能であった。

呼吸苦、喀血、咳嗽などの臨床症状に対する効果については、完全な消失、著明な改善、軽度の改善、ほとんど変化なしの4段階で判定した。腔内照射前に腫瘍からの出血が認められた7例中6例においてこれらの完全な消失または著明な改善が認められた。したがって、喀血や血痰が認められたほとんどの症例で自覚症状の改善が認められた。Case 14では、外部照射終了時点で気管分岐部直下に手拳大の腫瘍が存在し、右主幹の内腔に直接浸潤したうえで持続性の出血をきたした状態であり、呼吸不全による死亡時まで喀血は持続していた。一方、咳嗽に関しては著明な改善が3例に認められたのみで、ほとんど変化のなかったものが7例と最も多かった。

⁶⁰Co-HDR series

Systemic Chemotherapy	Laser	Responses				Status
		local	dyspnea	hemoptysis	cough	
-	-	MR	NR	CR	-	DOD
+	+	CR	CR	CR	NR	AWD
-	-	-	-	-	-	DOD
-	+	PR-CT	-	-	NR	AWD
+	-	CR	SR	-	MR	AWD
-	-	PR	MR	SR	NR	DOD
-	-	PR	-	SR	SR	AWD
-	-	-	NR	SR	SR	NED
-	-	-	-	-	NR	NED
-	+	PR	-	-	NR	DOD
+	-	PR-CT	-	-	MR	AWD
-	+	PR	-	SR	SR	AWD
-	+	-	NR	-	-	NED
-	-	NA	NR	NR	NR	DOD
-	-	PR	CR	-	MR	AWD
-	-	-	-	-	NR	DOD

and case 9 (12.5mm).

EC : esophageal cancer, DOD : died of disease, AWD : alive with disease, NED : no evidence of disease

Table 3. Literature review of fatal hemoptysis probably related to intraluminal brachytherapy

Author*	Year	Patient no.	Dose Rate	Dose (Gy)/Frns /Depth (cm)	Fatal Hemoptysis
Seagren ²⁾	85	20	LDR	10/1/10	25%
Schray ³⁾	85	16	LDR	30/1-2/5-10	0%
Miller ⁷⁾	85	88	HDR	30/3/10	1%
Macha ⁴⁾	87	56	HDR	22.5/3/10	7%
Schray ⁶⁾	88	65	LDR	30/1-2/5-10	11%
Roach ⁸⁾	90	15	LDR	30/1/5	0%
Bedwinek ⁹⁾	91	38	HDR	18/3/10	32%
Khanavkar ¹⁵⁾	91	12	HDR	16-64/2-8/5	50%
Speiser ¹¹⁾	93	342	HDR	22.5-30/3/5-10	7%

LDR/HDR : low/high dose rate

* : Reference no.

腔内照射前後における腫瘍の大きさの変化については、管腔内の腫瘍は気管支鏡所見により評価した。腔内照射による腫瘍の完全な消失を CR, 50%以上の縮小を PR, 50%未満の縮小を MR とした。先行治療の局所効果により評価可能病変がほとんど存在しなかった5症例 (Case 3, 8, 9, 13, 16), 経過観察の不可能であった1症例 (Case 14), ならびに主病変が壁外に存在した2症例 (Case 4, 11) を除外した8症例のうち、腫瘍の増大したものは認められず、CR が2例、PR が5例、MR が1例であった。また、壁外に主病変の存在した2例は治療前後の CT 所見により50%以上の縮小 (PR-CT) と判定された。自覚的には、気道狭窄の解除による呼吸苦の消失が2例に、著明な改善が1例に認められた。

急性の障害に関しては、経時的に局所を観察し得た大部分の症例で健常部位の気管支粘膜に一時的な脹脹が認められたが、すべて軽快傾向を示した。致死的な咯血、壁の穿孔といった重篤な障害は認められなかった。

IV. 考 察

近年、気管・気管支領域の悪性腫瘍に対する腔内照射が積極的に行われるようになってきている。本治療法はもともと気道狭窄、出血などに対する姑息的治療法として始まったものであり、その有効性が広く認識されている¹⁻⁹⁾。本邦においては、¹⁹²Ir を用いた低線量率での治療報告¹⁰⁾がなされており、区域気管支、亜区域気管支等に発症する早期肺癌の手術適応外症例などに対する根治的治療法としての有用性がすでに示されている。現在では、¹⁹²Ir を用いた高線量率腔内照射装置 (¹⁹²Ir-HDR) の開発により、本治療法の適応例も拡大しつつあるが、一方で広く普及しているはずの ⁶⁰Co-HDR による治療報告はあまりみられない。今回のわれわれの症例はす

べて ⁶⁰Co-HDR をもちいての治療例である。線源の大きさならびにアプリータの硬度および外径などから、治療可能範囲が気管、左右の主幹、右中間幹ならびにそのやや末梢までに限局されているものの、姑息的治療として ⁶⁰Co-HDR でも十分治療可能であることが示されたと考えられる。ただし、実際の治療に際し Case 5 (Table 2) では狭窄部位を外径 5mm のアプリータが通過できずに、病変部末梢側のマージンが十分にとれず、初回治療においては病変部位にけつ入させたくて腔内照射を行い、狭窄が改善した2回目によりやく十分な治療域が設定可能となった。このような点は、より細かいアプリータを複数本用いて複雑な線源配置が可能である ¹⁹²Ir-HDR の普及によって大幅に改善されるものと考えられる。

臨床症状の改善度に関しては、咯血に対して最も有効であり、咳嗽に対する奏効率が最も低かった。咯血にたいする有効率は Speiser¹¹⁾, Chang¹²⁾ 等の最近の報告でも最も高く、この治療法の最大の長所と考えられている。ただし、壁外に腫瘍の本体が存在するような場合には腔内照射の効果はあまり期待できないものと考えられる。咳嗽は、放射線治療直後にみられる急性の放射線気管支炎が治まるまでに数週間を要するために、治療効果の評価時期に問題があったものと考えられるが、Speiser¹¹⁾ その報告でも今回取り上げた臨床症状の中では最も奏効率の低い症状とされている。呼吸苦に関しては、ほとんど変化のみられなかった4例のうち2例は片肺切除後の症例であり、再発以前から呼吸苦を呈し酸素吸入を必要とするような症例であった。したがって実際には腔内照射施行前に呼吸苦を呈した半数の患者でその消失あるいは著明な改善が得られており姑息的治療としてやはり極めて有効と考えられる。

今後の課題は、まず、管腔の径が異なる気管・気管支領域における線量評価点を、施設間で可能な限り統一することである。この点に関してはいくつかの問題点も示されているが^{10,13)}、現在は線源外側 1cm を評価点とする場合が多い。しかしながら、¹⁹²Ir-HDR の開発によってより小型の線源が複雑な空間的配置をとり得ること、治療部位の管腔径に明らかな差があることなどから、今後はこのような線源側を基準とした線量評価法は通用しなくなるものと考えられる。少なくとも腫瘍に対して実際に投与された最低線量ならびに正常組織への最大線量の表示が必要となろう。次に、根治的治療及び姑息的治療における総線量、分割法、外部照射との比重等についての同意を得ることが挙げられる。とくに、今後ますます増加すると考えられる根治的治療例における線量投与法は十分に議論されるべきと考えられる。この点に関して、厚生省がん治療研究班「¹⁹²Ir 密封小線源によるがん治療の研究、班長：山下孝」においては、線源外側 1cm に対して現在主として 1 回 6Gy を用いている。Sp-eiser ら¹¹⁾ は、根治的症例においては 1 回線量を 5Gy に減じる方向にあり、そこでは長期生存例のなかに放射線治療による放射線気管支炎及び気管支狭窄といった慢性障害¹⁴⁾が認められることも考慮している。また、外部照射との投与線量の割合については気管支壁外の腫瘍容量によって異なるものと考えられ、いまだに一定の見解はない。ただし、少なくとも正常肺組織の晩期障害に対する耐容線量の範囲内では、外部照射単独での局所制御は困難であると考えられる。したがって、外部照射の投与線量およびその局所効果にかかわらず、管腔内あるいは気管支壁に腫瘍が存在した場合には根治的治療、姑息的治療いずれの場合でも本法による追加照射の適応があらんと考えられる。

気管・気管支領域における本治療法後の転帰の一つとして致死性的咯血をあげている報告がみられる^{2,4,6,7,9-12,15)}(Table 3)。Bedwinek⁹⁾の報告のごとく線量分布上の問題点を原因の一つとして挙げているものもみられるが、これらの報告では放射線治療終了から相当期間後に生じ、かつ剖検例では内腔に再発腫瘍を認めている場合がほとんどである。また、報告された発生率にも隔たりが大きいこともあり、これらを放射線治療による障害とするかどうかについては現時点で明確な見解はない。しかし、腫瘍側の因子として、近傍の大きな動脈壁への浸潤の有無を治療前に確認すること、治療側の因子として評価線量を大幅に上回るような過線量点が生じないような線源配置における工夫が必要であると考えられる。

SUMMARY

The objective of this retrospective study is to evaluate the palliative effect of high dose-rate intraluminal brachytherapy using Co-60 remote afterloading system (⁶⁰Co-HDR) for patient with malignant endobronchial tumors. Sixteen patients with symptomatic malignant airway obstruction were treated with ⁶⁰Co-HDR. All patients were treated for palliative intent. The fraction size of 500 cGy to 800 cGy to the total of 800 cGy to 2250 cGy for reference point mostly 1cm outside from the linear source path, were delivered with at least one week interval. Prior external beam radiotherapy was performed in 11, YAG laser in 5, systemic chemotherapy in 3. There were no fatal complications which seemed to be related to this approach. Symptomatic relief more than significant were obtained 86% (6/7) for hemoptysis, 38% (3/8) for dyspnea, 23% (3/13) for cough. Of the 8 patients who could be evaluated for local tumor responses of ⁶⁰Co-HDR by bronchoscopy, CR was seen in 2 and PR in 5. Another 2 patients who had extrabronchial tumor attained PR determined by CT. This results indicated that ⁶⁰Co-HDR could safely provide excellent palliation for patients with endobronchial malignant tumor.

文 献

- 1) Allen MD, Baldwin JC, Fish VJ, Goffinet DR, Cannon WB and Mark JBD: Combined laser therapy and endobronchial radiotherapy for unresectable lung carcinoma with bronchial obstruction. *Am J Surg* 150: 71-77, 1985.
- 2) Seagren SL, Harrell JH and Horn RA: High dose rate intraluminal irradiation in recurrent endobronchial carcinoma. *Chest* 88: 810-814, 1985.
- 3) Schray MF, McDougall JC, Martinez A, Edmundson GK and Cortese DA: Management of malignant airway obstruction: Clinical and dosimetric considerations using an iridium-192 afterloading technique in conjunction with the neodymium-YAG laser. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11: 403-409, 1985.
- 4) Macha HN, Koch K, Stadler M, Schumacher W and Krumhaar D: New technique for treating occlusive and stenosing tumors of the trachea and main bronchi: endobronchial irradiation by high dose iridium-192 combined with laser canalisation. *Thorax* 42: 511-515, 1987.
- 5) Nori D, Hilaris B and Martini N: Intraluminal irradiation in bronchogenic carcinoma. *Surg Clin N Am* 67: 1093-1102, 1987.

- 6) Schray MF, McDougall JC, Martinez A, Cortese DA and Brutinel WM: Management of malignant airway compromise with laser and low dose rate brachytherapy. *Chest* 93: 264-269, 1988.
- 7) Miller JI and Phillip TW: Neodymium YAG laser and brachytherapy in management of inoperable bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg* 50: 190-196, 1990.
- 8) Roach III M, Leidholdt Jr. EM, Tatera BS and Joseph J: Endobronchial radiation therapy (EBRT) in the management of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18: 1449-1454, 1990.
- 9) Bedwinek J, Petty A, Bruton C, Sofield J and Lee L: The use of high dose rate endobronchial brachytherapy to palliate symptomatic endobronchial recurrence of previously irradiated bronchogenic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 22: 23-30, 1991.
- 10) 不破信和, 森田皓三, 伊藤善之, 他: ¹⁹²Iridium thin wire を用いた新しいアプリケーションターによる気管支癌17例の気管支腔内照射治療成績. *日放腫会誌* 3: 1-8, 1991.
- 11) Speiser BL and Sprating L.: Remote after-loading brachytherapy for the local control of endobronchial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25: 579-587, 1993.
- 12) Chang LFL, Horvath J, Peyton W and Ling SS: High dose rate afterloading intraluminal brachytherapy in malignant airway obstruction of lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28: 589-596, 1994.
- 13) 宇野 隆, 小高喜久雄, 伊丹 純: 高線量率腔内照射における線量計算. *日放腫会誌* 6: 29-33, 1994.
- 14) Speiser BL and Spratling L.: Radiation bronchitis and stenosis secondary to high dose rate endobronchial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25: 589-597, 1993.
- 15) Khanavkar B, Stern P, Alberti W and Nakhosteen JA: Complications associated with brachytherapy alone or with laser in lung cancer. *Chest* 99: 1062-1065, 1991.

新時代の医薬を考えるテイジン

テイジンは、先端的なバイオ技術を生かし、生体のホメオスタシス(恒常性維持)に基盤をおいた、独創的でユニークな医薬品の研究開発に取り組んでいます。



静注用免疫グロブリン製剤

ベニロン®

【乾燥スルホ化人免疫グロブリン】



活性型ビタミンD₃製剤

ワンアルファ®

【アルファカルシドール製剤】



気道潤滑去痰剤

ムコソルバン®

【塩酸アンブロキシオール製剤】



滴剤型緩下剤

ラキシベロン®

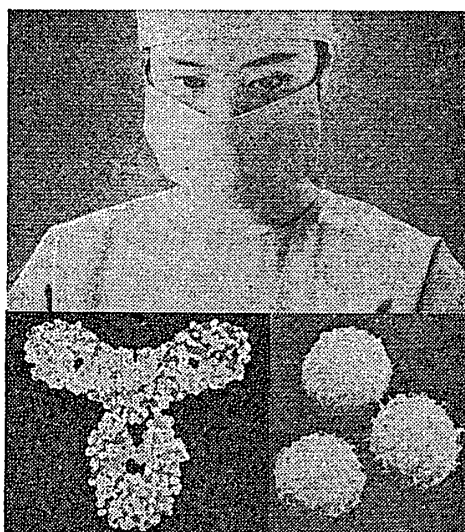
【ピコスルファートナトリウム製剤】



付着型アフタ性口内炎治療剤

アフタッチ®

【ドリアムシノロンアセトニド貼付剤】



抗コリン性気管支収縮予防剤

アトロベント®

【臭化イプラトロピウム製剤】



持続性気管支拡張剤

スピロベント®

【塩酸クレンテロール製剤】



人工唾液

サリベント®



粘膜付着型鼻過敏症治療剤

リノコート®

【プロピオン酸ベクロメタゾン製剤】



噴霧式口内炎治療剤

サルコート®

【プロピオン酸ベクロメタゾン製剤】

TEIJIN 帝人株式会社