頭頸部腫瘍の放射線抵抗性要因の分析

東京医科歯科大学歯学部歯科放射線学教室

佐々木 武仁

論文要旨

頭頸部癌の放射線治療において過分割照射, 加速分割照射, 加速過分割照射の有効性を支持する生物学的根拠について考察した。さらに, これらの新しい多分割照射を用いた多くの臨床試験結果から, これらの方法によって治療成績が向上することが確かめられている。このような明らかな臨床成績の向上にもかかわらず, 腫瘍容積の大きい腫瘍では局所制御の成績はやはり不良である。我々の頸部リンパ節転移に関する多変量解析により, 大きい腫瘍の放射線抵抗性は単に根絶すべき腫瘍細胞数が多いことによるのではなく, 腫瘍細胞自身がより放射線抵抗性になっていることに原因があると考えられた。

Key words: 放射線抵抗性 (Radioresistance), 一日多分割照射 (Multiple fractions per day), リンパ節転移 (Lymph node-metastasis), 耳下腺 (Parotid gland), 過分割照射法 (Hyperfractionation)

はじめに

腫瘍の放射線抵抗性は多くの要因によって変動することが知られているが, 基本的には腫瘍を構成している腫瘍細胞の放射線感受性とその細胞集団の大きさによって決まると考えられる。しかし細胞集団の回復能力や治療期間中の細胞の再増殖速度などによって実効的な放射線感受性や細胞集団の大きさが変化することなど, その他の要因も関与するため, 放射線抵抗性を一元的に予測することは基礎的にも, 臨床的にも困難なのが現状である。

一方, 放射線治療で局所制御が可能かどうかを決める直接的因子は, 腫瘍の放射線抵抗性のみではなく, 周囲正常組織の放射線抵抗性との相対的比, 治療可能比, である。この比率は正常組織の耐容線量を腫瘍局所制御線量で割った値で表される。このような相対的放射線抵抗性とも云える治療可能比は, 腫瘍自身の生物学的特性, 考慮すべき正常組織によって変動するのは当然であるが, 長年の放射線生物学的実験によって同一正常組織でも早期反応と晩期反応によって, また分割照射の方法などによって変動することが明らかにされた。本稿ではまず, これらの正常組織反応と腫瘍の放射線抵抗性との関係についての研究とその臨床応用について考察した。さらに腫瘍の放射線抵抗性の定量的評価とその原因分析法について筆者らの方法を紹介した。

1. 新しい分割照射法の生物学的根拠

多分割照射における正常組織反応の程度と1回線量の大きさとの関係について多くの実験的研究がなされてきたが, これらの成果を Withers (1985) は体系的に分析し, 一定の組織反応を生じるのに必要な合計線量 (等効果線量) と1回線量との関係を明らかにした¹⁾。

すなわち, 脊髄・腎などの晩期組織反応は, 粘膜や骨髄, 悪性腫瘍等の早期組織反応に比べて, 1回分割線量が減少すると等効果線量が大きく増加することである。晩期組織反応で1回線量依存性が大きいのは, これらの組織細胞の1回照射による線量・細胞生存率曲線の曲がり方が晩期反応組織で早期反応組織より大きいことによることも示されている。このことから放射線治療では1回線量を充分小さくして合計線量を増やせば, 腫瘍に対する効果を大きくし, 重篤な晩期組織反応を起こすことなく治療を完了できると考えられ, 1回線量を通常分割の2Gyより小さくする方法の過分割照射法 (Hyperfractionation) が提唱された。1回線量を大きくすると, 晩期組織反応が重篤になるのに, 腫瘍に対する効果があまり大きくならないことが同時に予測される。

このような生物学的現象は晩期組織反応での細胞の重致死的損傷からの回復能が大きいことに起因しているが, 回復に要する時間がどの程度かによって照射間隔を変える必要がある。これについても多くの実験がなされ, 一般に早期組織反応では晩期組織反応より細胞の回復が早いことが明らかにされた。

ヒトの組織ではマウスなどより回復に時間がかかることが示唆されているが, ヒトでも皮膚の早期反応と晩期

別刷請求先:

〒113 東京都文京区湯島 1-5-45
東京医科歯科大学歯学部
佐々木 武仁

表 1 放射線組織反応の特徴

組織・臓器	早期反応	晩期反応
	粘膜・皮膚早期反応 悪性腫瘍	脳・脊髓壊死 粘膜・皮膚晩期反応 肺・腎障害 骨障害
細胞動態	増殖系	非増殖系
線量・効果関係	回復不能細胞損傷 (α component)	回復可能細胞損傷の蓄積 (β component)
1 回線量依存性	低	高
治療期間依存性	高	低

表 2 多分割照射法の比較

Fractionation Scheme	Dose/F (Gy)	F/d	d/W	TP (W)	TD (Gy)
1. Conventional Fractionation 通常分割照射法	2.0	1	5	6~7	60~70
2. Hyperfractionation 過分割照射法	1.15	2	5	7	80.5
3. Accelerated Fractionation 加速分割照射法	2.0	2	5	3	60
4. Accelerated Hyperfractionation 加速過分割照射法	1.5	2	5	6	75
5. Continuous, Hyperfractionated, Accelerated Radiotherapy (CHART) 連続過分割加速放射線治療	1.5	3	7	1.7	54
6. Multiple Fractions per Day (MFD) 一日多分割照射法	1.15~2	2~3	5~7		

反応の回復時間（半回復時間）はそれぞれ約 1 時間と約 3 時間と推定されている²⁾。

このことから過分割照射によって脊髄などの晩期障害を起こすことなく、腫瘍効果を高めるには、照射間隔は 6 時間以上が望ましいと推定された。

もう 1 つの重要な発見は、再発能力のある腫瘍幹細胞の増殖速度が治療期間中に著しく加速されることである。世界中の頭頸部扁平上皮癌の放射線治療データを注意深く、生物学的モデルを用いて分析した Withers ら (1988)³⁾ は、通常分割照射によって 50% の局所制御率を達成するのに必要な線量は治療開始後 3 週目から直線的に増加することを明らかにした。このデータから推定した腫瘍幹細胞数の倍加時間は、治療開始前および開始後早期の約 60 日から 3 週以後では約 4 日となり、約 15 倍の加速が推定されている。注意すべきなのは臨床的に観察

している腫瘍の大きさは、この間に縮小していることである。これらのデータは SA Roberts ら (1993)⁴⁾ が別の方法によって分析し、加速開始時期は治療開始後 29 日であること、その後の治療期間を 1 日延長すると 0.66Gy の線量増加が 50% 局所制御に必要なことが明らかにされた。このようなことは従来から口腔粘膜に関しては定性的ではあるが臨床的に経験されていたことがある。

組織反応の特徴を表 1 にまとめて示した。またこのような生物学的根拠に基づき表 2 に示すような多分割照射法が現在世界的に実施されている。通常分割照射法 (CF) に比べて過分割照射法 (HF) では 1 回線量は 2 Gy よりかなり少ない 1.15Gy が用いられ、治療期間は 7 週であるのに対し、加速分割照射 (AF) では 1 回線量は 2 Gy と変わらず、治療期間は 3 週である。加速

過分割照射 (AHF) では1回線量は1.5Gy で、しかも治療期間を短くすることを意図しているが、早期反応が著しいため止むを得ず2週間以内の休止期間をとることが多い。それでも75Gy を6~7週で与えている。CHART 法は土、日休まず治療を続け、12日間で54Gy 照射する方法である⁵⁾。このような1日複数回の照射を行なう方法全体を1日多分割照射法 (MFD) と呼んでいる。

2. 臨床試験結果の成果

ヨーロッパの EORTC では1980年から多施設Ⅲ相試験による HF 法が実施され、治療後5年間以上の経過観察を行った356例の T2-T3 口咽頭部癌の成績が報告された (Horiot JC ら, 1992)⁶⁾。その結果、通常分割 (CF) の5年局所制御率40%に対し、HF では59%と有意に向上し、晩期正常組織反応は CF と変わらないことが確かめられた。

また局所再発率は CF で60%であったのに対し、HF では41%で32%の減少を示している。HF は治療期間中の加速した腫瘍細胞の増殖に対応できないが、これに充分対応するには、①増殖加速が始まる前に治療を完了する、②増殖加速の著しい症例を選択する、ことが必要となる。CHART 法は12日間で治療を完了するので、この目的に適うものである。また第Ⅲ相試験が終了していないが、Pilot study の結果では進行頭頸部癌の2年生存率が CF の48%から65%と有意に増加し、特に脱毛の回復や耳下腺機能の回復など晩期反応の低減が報告されている⁵⁾。MGH の CC Wang ら (1991)⁷⁾ の手術不能の唾液腺癌に対する AHF 治療結果は注目すべきで、1.6Gy/f, 2f/d, 70Gy/6W によって5年局所制御率は耳下腺癌で100%、小唾液腺癌で78%と報告された。

このデータは特に Editorial で取り上げられ、AHF は高 LET 放射線治療と同様の効果をもつかもしいないこと、耳下腺癌の手術療法の適応は顔面神経麻痺の後遺症を考慮すると極めて限られるとしている⁸⁾。一方、AHF の適応を選択する方法として、Tpot (potential doubling time) を治療開始前に推定し、これが4日より短い腫瘍は治療期間中の細胞増殖の著しい加速が予測されることから適応とする考えがある。

AC Begg ら (1992)⁹⁾ は 72Gy/5w の AHF による治療を施行した頭頸部癌症例で Tpot が4日以下と以上の群では2年生存率に差はないが、通常分割では明らかに4日以下の群で生存率が低いことを報告している。同様の報告が CHART 法でもなされ、対象となった進行頭頸部癌の CHART 法による治療では Tpot の相違によって局所制御率に有意差のないことが報告されて

表 3 Multivariate Response Model

$\ln(P/(1-P)) = 2.100 - 0.96(T-2.072) - 0.245(N-0.622) + 0.855(S-1.854) + 0.716(K-1.613)$	
P:	Probability of complete primary clearance
T:	Primary tumor stage (T=1, 2, 3, 4)
N:	Stage of the neck disease (N=0, 1, 2, 3)
S:	Location of the primary tumor site
	S=1 for oral cavity
	S=2 for oropharynx, larynx and hypopharynx
	S=3 for nasopharynx
K:	Karnofsky performance status
	K=0 for <60
	K=1 for 70~80
	K=2 for 90~100
A Cox logistic model constructed for 997 patients with standard radiation therapy alone. RTOG Head and Neck Cancer Registry. (Griffin, T.W, et al., 1984) ¹¹⁾ .	

いる (CA Lochrin ら, 1992)¹⁰⁾。

3. 頭頸部腫瘍の放射線抵抗性要因の定量的評価方法

大きい腫瘍は放射線抵抗性であることは経験的によく知られている。このことは放射線の殺細胞効果が確率的に起こること、大きい腫瘍には根絶すべき腫瘍幹細胞が多いことから理論的にも理解できる。標準的な放射線治療を行なった RTOG の頭頸部癌の登録症例997例についての COX のロジスティックモデルによる多変量解析では、4つの独立した有意因子として、腫瘍の大きさ (T値)、リンパ節転移 (N値)、部位 (S値)、カルノフスキー PS (K値)、が抽出され、腫瘍消失確率との関係が示された (表3)。

他の要因の年齢、性別、分化度、浸潤度は有意因子ではなかった¹¹⁾。この関係から、口腔癌症例でカルノフスキー PS が90以上で、N0 の場合には、T₁, T₂, T₃, T₄ の腫瘍消失確率はそれぞれ、94.4, 86.6, 71.3, 48.7%と計算される。この関係式の信頼性は他の症例グループでも検討され、腫瘍制御率90%と推定された症例群について、2年後の実際の制御率は87%と良い一致を示したことからその有用性が確かめられている¹²⁾。

このようにT値によって腫瘍制御率が低下するのは、単に大きい腫瘍では腫瘍幹細胞数が多いことによるのだろうか。

通常の分割照射における腫瘍局所制御に必要な線量の合計、腫瘍制御線量 (TCD), と腫瘍幹細胞数 (N0) との関係は、照射効果がその都度同じで、線量・細胞生存率曲線における実効的 D0 (生存率を37%にする線量) を D0 (eff) とすると、理論的に次のように表わされる。

図 1 Diagrammatic representation of the relationship between TCD and tumor volume using Eq. (2).

図 2 Diagrammatic representation of the relationship between TCD_{50} and tumor volume for hypothetical tumors constituted from either oxic cells with D_0 (eff) of 3.5 Gy (solid line), or hypoxic cells with D_0 (eff) of 23.2 Gy (broken line).

$$TCD_p = D_0 \text{ (eff)} \{ \ln N_0 + (T/T_d) \cdot \ln 2 - \ln(-\ln P) \} \dots \dots \dots (1)$$

ここで T は治療期間, T_d は治療期間中の生存幹細胞の倍加時間である^{13,14)}。

腫瘍単位容積当りの幹細胞数を C とすると, 任意の大きさ V の腫瘍幹細胞数 N_0 は, 腫瘍容積の k 乗 (k = 容積指数) に比例すると考えられるので, $N_0 = V^k$ で表わされ, 式 (1) は次のように表わすことができる。

$$TCD = k \cdot D_0 \text{ (eff)} \cdot \ln(V/V_s) + TCD_s \dots \dots (2)$$

式 (2) では腫瘍容積 V を標準容積 V_s との比で表わし, TCD_s は $V = V_s$ のときの TCD 値である。この関係を図 1 に示す。腫瘍容積の相対値 (絶対値の場合は $V_s = 1$) を対数目盛で横軸に, 縦軸に TCD 値をプロットすると直線関係を示し, 直線の勾配は腫瘍幹細胞の D_0 (分割照射の場合には D_0 (eff) に比例する値を示

図 3 Relationship between TCD_{50} and volume of cervical lymphnode metastases derived from logistic multivariate regression equation. Either total doses (solid line) or logarithm of total doses (broken line) were input. A dash-dotted line represents a reference rediosensitive tumor with a D_0 (eff) of 3.5 Gy and TCD_{50} of 60 Gy at a diameter of 2 cm. T. Sasaki et al¹³⁾.

し, $V = V_s$ のときの値は TCD_s となる。

図 2 に通常の放射線感受性を示す腫瘍幹細胞の場合 (実線) と放射線抵抗性の低酸素性細胞の場合 (点線) を示す。図の数字は C (1cm^3 当りの細胞密度) の値を示し, 腫瘍中に両者の細胞が混在する場合には, 2 種の直線を合成した曲線を示すことになる。

4. 臨床データにおける抵抗性分析

腫瘍容積が比較的正確に測定される頭頸部癌の頸部リンパ節転移巣 169 病巣について, 筆者らは総線量, 分割照射の方法 (1 回 2.2Gy, 週 5 回の通常均等分割照射法と金曜日に 5.2Gy で他は 1.7Gy の不均等分割照射法), 原発巣の T 値, 原発部位, 組織学的分化度, 治療期間などの 16 因子についてロジスティック多変量解析を行なった¹⁵⁾。その結果, 5% 水準で有意であった分割照射法, 転移巣の容積, 原発巣 T 値, 総線量に関する重回帰式から腫瘍容積と TCD_{50} (80% 局所制御線量) との関係が得られた (図 3)。

図では比較の対象として感受性の高い腫瘍で低酸素性細胞を含まない場合の直線 (破線) を示してある。均等分割 (Even) では直径 2 cm を越えると, TCD_{50} は急激に増加し, 放射線抵抗性になっている^{13,14)}。この関係は入力データに総線量 (実線) を用いたとき, その対

数値（点線）を用いたときでは数式的には異なるが、傾向は両者で変わらない。曲線の勾配は腫瘍が小さいときには比較した高感受性腫瘍と変わらないので、細胞の放射線感受性は高感受性腫瘍と同じと考えられる。しかし、腫瘍が大きいために勾配は著しく大きくなっているため、容積指数 k が変わっていなければ、細胞自身が放射線抵抗性に变化したことを意味する。

我々の頸部リンパ節転移巣の造影 CT 画像と手術後の組織標本の解析から、容積指数 k は腫瘍容積 20cm^3 までは約 0.8 と見なせるので、腫瘍の抵抗性は低酸素性の腫瘍幹細胞分画の増大か、腫瘍細胞の内因性放射線抵抗性の増大かのいずれかによるものと考えられる¹⁶⁾。

参考文献

- Withers HR.: Biological basis for altered fractionation scheme, *Cancer* 55 : 2086-2095, 1985.
- Thames HD, Bentzen SM, Turesson I. et al: Time-dose factors in radiotherapy: a review of the human data. *Radiother Oncol* 19 : 219-235, 1990.
- Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B.: The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol* 27 : 131-146, 1988.
- Roberts SA, Hendry JH.: The delay before onset of accelerated cell repopulation during radiotherapy: a direct maximum-likelihood analysis of a collection of worldwide tumour-control data. *Radiother Oncol* 29 : 69-74, 1993.
- Dishe S, Saunders MI.: The rationale for continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19 : 1317-1320, 1990.
- Horiot JC, Lefur R, N'Guyen T. et al: Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of radiotherapy. *Radiother Oncol* 25 : 21-241, 1992.
- Wang CC, Goodman M.: Photon irradiation of unresectable carcinomas of salivary glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 : 569-576, 1991.
- Griffin TW.: Optimal treatment for salivary gland tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21 : 857-858, 1991.
- Begg AC, Hofland I, Van Glubekke M. et al: Predictive value of potential doubling time for radiotherapy of head and neck tumor patients: Results from the EORTC cooperative trial 22851. *Seminars Radiat Oncol* 2 : 22-25, 1992.
- Lochrin CA, Wilson GD, McNally NJ. et al: Tumor cell kinetics, local tumor control, and accelerated radiotherapy: A Preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24 : 87-91, 1992.
- Griffin TW, Pajak TF, Gillespie BW. et al: Predicting the response of head and neck cancers to radiation therapy with a multivariate modeling system: An analysis of the RTOG head and neck registry. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys*, 10 : 481-487, 1984.
- Laramore GE: Head and neck cancer: A general overview. In: *Radiation Therapy of Head and Neck Cancer*. GE Laramore ed., Springer-Verlag, Berlin, 1989, pp. 1-11.
- Sasaki T, Kamata R, Urahashi S.: Quantitative analysis of radioresistance of solid tumors. *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol*, 5 : 99-106, 1993.
- 佐々木武仁, 鎌田力三郎, 浦橋信吾: 腫瘍放射線抵抗性の定量的評価と抵抗性原因の解析. *癌の臨床* 38 : 1317-1323, 1992.
- Sasaki T, Kamata R, Urahashi S.: Evaluation of uneven fractionation radiotherapy of cervical lymph node-metastases by linear quadratic model. *J Jpn Soc Ther Radiol Oncol*, 5 : 59-70, 1993.
- Sasaki T, Kurabayashi T, Honda E. et al: Volumetric relationship between cervical lymph node-metastases and their contrast enhanced volume in CT images. *Proc 10th ICDMFR*, pp. 242~244, 1994.

ANALYSIS ON FACTORS INFLUENCING RADIORESISTANCE OF HEAD AND NECK CANCERS

Takehito SASAKI

Department of Dental Radiology and Radiation Research,
Tokyo Medical and Dental University

Biological evidence supporting the effectiveness of hyperfractionation, accelerated fractionation and accelerated hyperfractionation was discussed in the treatment of head and neck cancers. A number of clinical trials on altered fractionation schedule have shown an improvement in the local control of advanced head and neck cancers. Despite of the clinical improvement, altered fractionation has a limitation for the local control of large tumors caused by increased in situ cellular radioresistance rather than large number of tumor cells. This was shown by multivariate analysis of the data on cervical lymph node-metastases.