CDDPと不均等分割照射を試みたSVC症候群の1例

松本　容，菊池　章，杉山正春*
石橋忠司**，宮沢正顕***

はじめに

悪性腫瘍を治療するにあたって，放射線療法と化学療法を併用すると，すぐれた効果が期待できるということはよく知られている。また，最近特にcis-diamminedichloroplatinum（以下CDDPと略す）が，すぐれた抗腫瘍効果をもつとともに，それ自体低酸素細胞増感剤としての効果を示すことが，基礎実験データで報告されている。

今回，我々はこのCDDPの効果を利用して，上大静脈症候群を合併した肺癌に対して，不均等分割照射と併用した1例を経験したので報告する。

症例：64才，男性，会社員

既往歴：5～6年前から高血圧で治療中。

現病歴：昭和60年11月14日，職場の健康診断で，胸部X線写真上異常陰影を発見された。また，同じ頃より頸部の皮静脈の著明な拡張に気づいている。11月19日に仙台市立病院，内科を受診し，胸部X線写真で右上縦隔よりの上肺野に塊状陰影が認められた。12月6日内科外来で気管支鏡を施行したところ，右B_1の50%の狭窄を認めたが，brushing cytologyではnegativeであった。さらに，上腕からの静脈造影では上縦隔での静脈閉塞があり，上大静脈への造影剤の流入が認められなかった（**図1**）。また，この頃より顔面，頸部の浮腫が著明となっている。12月9日，内科入院となり，12月16日施行したCTでは，右上肺野にCE（＋）のhomogeneousなlarge mass shadowを認めた。頸静脈の怒張はしだいに増強傾向となり，放射線治療目的のため12月18日に放射線科に転科となった。転科時の血液および生化学的検査では特に異常を認めていない。

臨床経過：**図2**に放射線科入院前の胸部X線写真と**図3**に胸部CTを示す。これらの写真からわかるように，tumorは右上肺野に存在し，上大静脈を強く圧排している。放射線科転科後，治療方針としては，CDDPに制癌剤としての作用がある他にそれ自体，低酸素細胞増感剤の効果がある

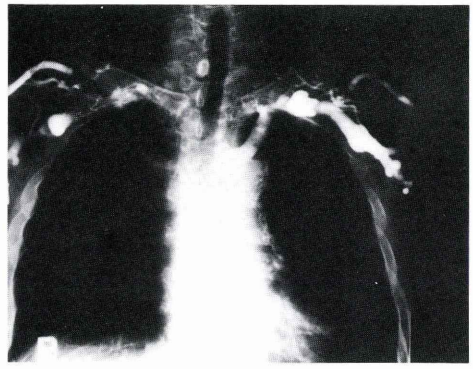

図1.

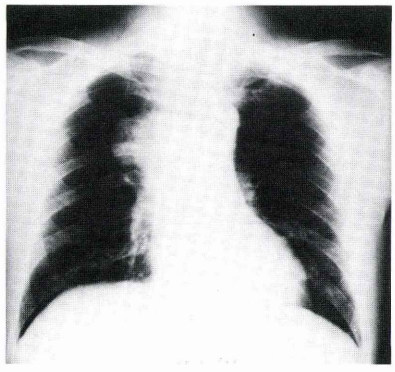

図2.

仙台市立病院放射線科
* 同　内科
** 東北大学医学部放射線科
*** 同　第一病理

Presented by Medical*Online

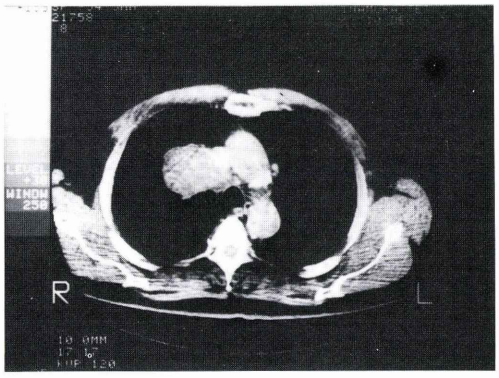

図3.

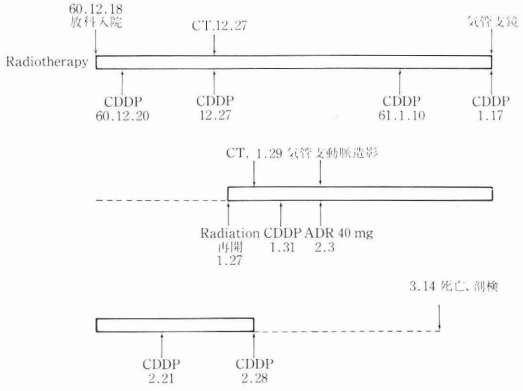

図4. 治療および臨床経過

ということが報告されていることから不均等分割照射とCDDPを併用する治療方針を決定した(**図4**)。すなわち，毎週金曜日にCDDPを50 mg点滴静注してその直後に5 Gy照射，月曜日から木曜日までに毎日1.2 Gyを照射するというスケジュールで治療を行なった。放射線はライナック6 MVのX線を用いた前後対向2門で**図5**のような照射野を設定し，総線量で71 Gy/37 fr/73 daysを照射した。またCDDPは全治療期間をとおして，1回50 mgで7回，合計350 mgを投与した。

入院時，頸静脈怒張，顔面の浮腫は高度であり，前胸部皮静脈の怒張も著明であったが，1週間ほどで上記の症状はわずかに軽快したように見えた。しかし，**図6**のように12月26日の胸部X線写真では，右上縦隔よりのtumorは照射，化学療

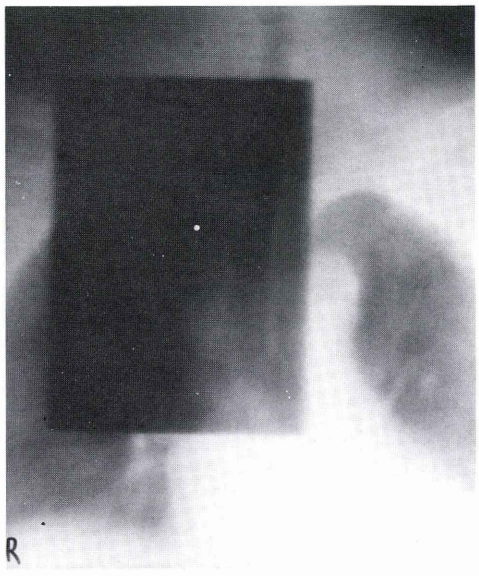

図5.

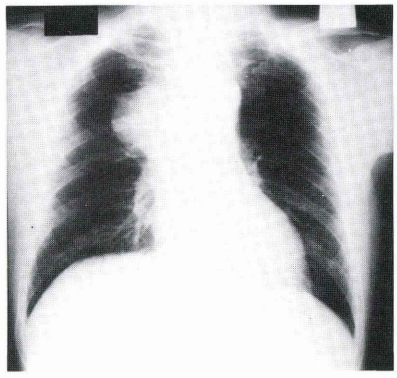

図6.

法を行なっているにもかかわらず，むしろ右側のほうに0.5～1 cmほど増大しているのが認められた。この結果，照射野も右側に1 cm拡大した。さらに12月27日のCTでもやはりtumorの大きさは増大していたが，照射前のCTと比較するとtumorの内部に斑状のLDAが認められるようになってきた(**図7**)。なお，60年12月6日，61年1月17日に気管支鏡，brushing cytologyを行なっているが，細胞診ではいずれもnegativeであったので，benignなものの可能性も完全には否定できず，61年1月18日から1月26日までopen biopsyなども含め，治療方針を再考するた

Presented by Medical*Online

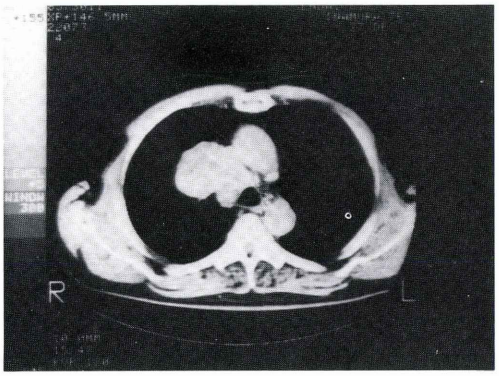

図7.

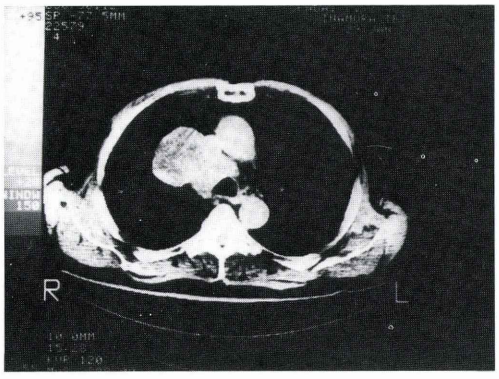

図8.

め照射を一時休止した。しかし，胸部外科医との協議でも open biopsy や total removal が tumor の位置の関係で困難と判断された結果，1月28日から照射を再開した。さらに2月3日には気管支動脈造影を行なうとともにアドリアシン 40 mg を動注したが，気管支動脈造影では，腫瘍内部に豊富な腫瘍血管の存在することが確認された。なお，1月29日にも再び胸部 CT を行なったが12月27日の CT と比較すると，内部の LDA はさらにひろがり CE されず，腫瘍中心部の壊死化が強く示唆される所見を呈した（図8）。

2月28日で照射，CDDP とも終了し，3月12日に胸部 X 線写真を撮影したが，tumor はその大きさに変化は認められなかった（図9）。予定された治療も終了し，全身状態の改善がえられたこともあって一旦退院させることを考えた。しかし3月14日早朝，急激なショック症状を起こして死亡した。

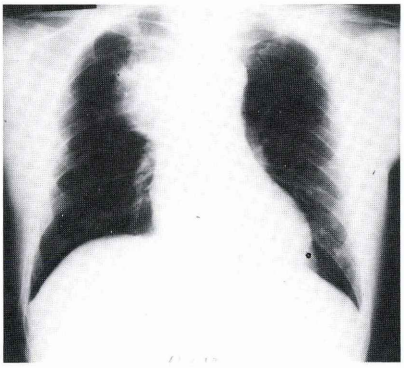

図9.

病理所見：肉眼的には腫瘍は右上縦隔に接し，その内部のほとんどが中心壊死を伴っており，その直径は 6 cm であった。さらに腫瘍組織は上大静脈に浸潤し，右房内腔をも充満していた。

肝はうっ血肝の所見を示し，腎には DIC の所見である無数の点状出血が認められた。さらに micro の標本では，膵と左副腎にも転移が認められた。一方原発巣は右肺 B_{1B} に生じた大細胞癌と病理組織学的に診断された。

考　　察

癌組織はその内部に低酸素細胞と呼ばれる酸素分圧の低い細胞を含んでおり，この低酸素細胞は放射線感受性が低いため，しばしば放射線治療の不成功の原因となる。この解決策のひとつとして，低酸素細胞の放射線感受性を高める薬剤（低酸素細胞増感剤）が研究されてきた。CDDP も制癌剤としての効果の他に，低酸素細胞増感剤としての効果もあることが近年報告されている[1~5]。また，低酸素細胞は酸素が十分な癌細胞に比べて，大線量照射によって初めて細胞致死効果が期待できる。以上の事実から本例に対し，毎週金曜日に，CDDP を投与しその直後に 5 Gy を照射，月曜から木曜の4日間は1日 1.2 Gy を照射し週間線量が 9.8 Gy となるように計画された。

胸部 X 線写真，胸部 CT での経過追跡によると，照射終了時まで腫瘍陰影は縮小せず，一見無効のようにみえた。しかし CT 上 CE されない

Presented by Medical*Online

LDAが治療の進展とともにしだいに広がり，ついには腫瘍の内部がほとんどLDAに変化した点，また病理解剖所見でも腫瘍の内部のほとんどが融解壊死を呈した点から，最終的には今回の療法によって癌組織のほとんどが死滅したものと判断できた。ただし，本症例のように癌細胞は死滅したが腫瘍体積が縮小しない場合の理由を考えてみよう。腫瘍を照射した場合，腫瘍の縮小効果に最も影響を与えるのは，血管透過性亢進とともに遊走してくるリンパ球，組織球，顆粒球などの遊走細胞で，照射後死滅した癌細胞の融解吸収の役割を担うとされている。事実，照射後1ないし2週後に腫瘍細胞をとりまいて小リンパ球が出現することが確認されている[6),7)]。したがって，照射後に死滅した癌組織に対する遊走細胞の処理過程（融解，吸収）が十分に行なわれないような腫瘍は，臨床的に治癒しにくい腫瘍と言える。さらに本症例では壊死融解物が支配気管支の閉塞のため排泄されなかったことが，腫瘍影の縮小しなかった最大理由と考えられた。

さて上大静脈症候群の原因疾患としては，ほとんどが悪性腫瘍で，特に肺癌がもっとも多く悪性腫瘍のうち80%近くを占めるといわれる[8)]。また，その診断では，特有な臨床症状（顔面，頸部の浮腫，皮静脈の怒張）や胸部X線写真の他に側副血行路の有無を確認するための上大静脈造影，閉塞部位の確認のための胸部Enhanced CT[9)]が不可欠である。上大静脈症候群では循環不全，脳浮腫の危険もあり，予後はきわめて不良で平均生存期間は約7カ月ともされている。

上大静脈症候群を呈する肺癌の治療としては，腫瘍の位置的関係から外科的切除がむずかしいので，通常放射線治療，あるいは放射線と化学療法の併用が行なわれる。Perezらによれば治療開始からの死亡は1年以内75%，30カ月以内90%と非常な高率を示している。

今後，肺癌の増加とともに，それに伴って上大静脈症候群もしだいに増加するものと考えられるが，その治療の困難さ，予後不良からみても上大静脈症候群を生ずる以前における縦隔病変の早期の診断が期待されるところである。

ま と め

上大静脈症候群を呈し，上大静脈から右房内腔への腫瘍浸潤のため死亡した肺癌（大細胞癌）の1剖検例を報告するとともに，CDDPと放射線の併用療法および腫瘍の治療後の反応について考察した。CDDPと放射線の併用療法は今後も期待できる治療法と考えられる。また照射後に死滅した腫瘍組織の吸収，排除が腫瘍の縮小にとって重要であることがわかった。

文　献

1) Douple, E.B., et al.: Platinum Complexes as Radiosensitizers of Hypoxic Mammalian cells. Br. J. Cancer., **37** Suppl III, 98-102, 1978.
2) Douple E.B., et al.: Radiosensitization of Hypoxic Tumor Cells by Cis-and Trans-Dichlorodiammineplatinum (II). Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., **5**, 1369-1372, 1979.
3) Carde P., et al.: Effect of Cis-Dichlorodiammine Platinum II and X Rays of Mammalian Cell Survival. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., **7**, 929-933, 1981.
4) Douple E.B., et al.: Enhancement of The potentiation of Radiotherapy by Platinum Drugs in a Mouse Tumor. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., **8**, 501-503, 1982.
5) Overgaard J., et al.: Selective Enhancement of Radiation Response in a C3H Mammary Carcinoma by Cisplatin. Cancer Treatment Reports., **65**, 501-503, 1981.
6) 大星章一，梅垣洋一郎：癌組織の治療過程におけるリンパ球様細胞反応の免疫学的意義。医学のあゆみ，**61**，725-730，1967.
7) 新部英男：放射線病理，現代産婦人科学体系**13**巻，G，225-240，中山書店，1972.
8) Perez. C.A., et al.: Management of Superior Vena Cava Syndrome. Seminars in Oncology., **5**, 123-134, 1978.
9) Bechtold R.E., et al.: Superior Vena Caval Obstruction: Detection Using CT. Radiology., **157**, 485-487, 1985

（昭和61年9月30日　受理）

Presented by Medical*Online