

Title	Boost therapyとしての低線量率遠隔照射法 第4報 食道癌の治療成績
Author(s)	山田, 章吾; 高井, 良尋; 根本, 建二 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1991, 51(12), p. 1475-1480
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/14762">https://hdl.handle.net/11094/14762</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## Boost therapy としての低線量率遠隔照射法

### 第4報 食道癌の治療成績

東北大学医学部放射線医学教室

山田 章吾 高井 良尋 根本 建二  
小川 芳弘 坂本 澄彦

(平成2年12月18日受付)

(平成3年3月29日最終原稿受付)

## Low-Dose Rate Telecobalt Therapy as a Boost Against Esophageal Carcinomas

Shogo Yamada, Yoshihiro Takai, Kenji Nemoto, Yoshihiro Ogawa and Kiyohiko Sakamoto  
Department of Radiology, Tohoku University School of Medicine

Research Code No. : 605.4

Key Words : Low dose rate teletherapy, Esophageal carcinoma,  
Boost irradiation, Clinical trial

The results of treatment of 54 esophageal carcinomas managed with low-dose-rate telecobalt therapy (LDRT) as a boost were compared with those of 89 esophageal carcinomas treated with conventionally fractionated irradiation alone (CFI). The LDRT (1 Gy/hr, 5-7 Gy/day, to a total dose of 14-20 Gy) was boosted about 10 days after the CFI dose of 60 Gy. Although the LDRT group included more advanced cases than the CFI group, local effects and survival rate of the LDRT group, especially those with tumorous X-P and serrated types, were better than those of the CFI group. Late complications were more severe in the LDRT group. However, they were acceptable when the total dose in the LDRT group was brought under 80 Gy.

#### はじめに

低線量率照射は生物学的に多くの優れた点を持っている<sup>1)~5)</sup>。私共は深在性の大きな腫瘍に対し<sup>60</sup>Co遠隔照射装置を用いて低線量率照射をboost therapyとして行ってきた<sup>6)~8)</sup>。本法による治療を追加した食道癌53例(以下低線量率照射群と略す)の治療成績を、同時期に通常照射法のみで治療した食道癌86例(以下通常照射群と略す)の治療成績と比較し、食道癌に対する本法の有用性および適応について検討したので報告する。

#### 対象および方法

1982年11月から1988年12月まで東北大学医学部放射線科で治療した手術不能食道癌181例中60Gy

未満照射30例、照射野外に転移を有した6例及び扁平上皮癌以外の6例を除いた139例を検討対象とした。低線量率照射群53例、通常照射群86例で低線量率照射群は男48例、女5例で、年齢は46歳から83歳に分布し平均65.6歳、一方通常照射群は男76例、女10例で、年齢は45歳から88歳に分布し平均68.1歳であった。占拠部位をみると低線量率照射群はCe 2例、Iu 11例、Im 33例、Ei 7例で、通常照射群はCe 5例、Iu 18例、Im 45例、Ei 18例であった。X線学的病型および腫瘍長径はTable 1のごとくで低線量率照射群は通常照射群に比較してらせん型が多く、平均長径も低線量率照射群7.4cmに比較して通常照射群6.4cmで、有

Table 1 X-P classification and length of the primary tumor

LDRT*	X-P classification					Total
	Superficial	Tumorous	Serrated	Spiral	Funnel	
Length(cm)						
—4.9	0	2	3	2	2	9
5.0—7.4	0	5	5	11	1	22
7.5—9.9	0	2	1	10	1	14
10.0—	0	1	0	6	1	8
Total	0	10	9	29	5	53
Average length(cm)	(—)	6.7	5.6	8.3	6.3	7.4

CFI*	X-P classification					Total
	Superficial	Tumorous	Serrated	Spiral	Funnel	
Length(cm)						
—4.9	7	10	3	5	5	30
5.0—7.4	0	12	4	13	3	32
7.5—9.9	0	2	2	7	1	12
10.0—	0	3	1	8	0	12
Total	7	27	10	33	9	86
Average length(cm)	3.0	5.6	7.2	8.1	4.6	6.4

LDRT: Low dose rate teletherapy group

CFI: Conventionally fractionated irradiation group

意差はないが低線量率照射群の長径が大きい傾向がみられた。

AJCCの病期分類<sup>9)</sup>に従って staging を行くと、低線量率照射群では I 期 1 例(2%)、IIA 期 20 例(38%)、IIB 期 2 例(4%)、III 期 14 例(26%)、IV 期 16 例(30%)で、通常照射群では I 期 8 例(10%)、IIA 期 35 例(40%)、IIB 期 2 例(2%)、III 期 19 例(22%)、IV 期 22 例(26%)で、有意差はないが低線量率照射群に進行例が多い傾向がみられた。通常照射は 10 MVX 線を使用し、病巣中心の矩形照射野で、40Gy まで(2Gy/日)前後対向 2 門照射を行い、その後は斜対向 2 門照射法で脊髄を外して、計 60~70Gy を照射した。低線量率照射は<sup>60</sup>Co 遠隔照射装置を用い、鉛板フィルタと線源皮膚間距離の調節により病巣中心で 1Gy/hr の線量率になるように実測、設定し、前方 1 門法により 1 日 5~7 Gy で連日照射した。低線量率照射群は通常法で 50~60Gy 後に 10 日前後の間隔をおいて 14~21Gy 追加するのを原則とした。実際の総線量は低線量率照射群では 61Gy から 91Gy に及び平均 73.5Gy

Table 2 Radiation dose

	LDRT		CFI	Total		
LDRT dose (Gy)						
	—10	10—	15—	20—		
Total dose (Gy)						
60—69	0	1	2	1	54	58
70—79	2	33	3	9	25	72
80—	0	0	1	1	7	9
Total	2	34	6	11	86	139
average total dose	73.5		66.8	69.4		

で、一方通常照射群では 60Gy から 84Gy におよび平均 66.8Gy であった。低線量率照射線量は 8Gy から 28Gy に及び平均 16.2Gy であった (Table 2)。通常照射法で 60Gy 後、低線量率照射法で 7Gy 2 回を追加した例が多いが最近の 8 例は苦痛軽減のため 5Gy 3 回を追加している。化学療法剤はシスプラチン併用が低線量率照射群で 5 例、通常照射群で 15 例、プレオマイシンあるいはベプレオマイシン併用が低線量率照射群で 6 例、通常照射群

で7例, 5FuあるいはFT207併用が低線量率照射群で10例, 通常照射で9例であった。局所効果の判定は腫瘍完全消失あるいは剖検で腫瘍細胞消失をCR, 50%以上の腫瘍消失をPR, その他をNCとした。生存率はKaplan-Meier法で求め, 有意差検定はLogrank test, tおよび $\chi^2$ 検定法を用いた。死因の解析で, 他病死および障害死は臨床的に局所が制御された例とした。

結 果

1. 局所効果

低線量率照射群のCRは19例(36%), PRは29例(55%), NCは5例(9%), 通常照射群のCRは34例(40%), PRは29例(34%), NCは23例(27%)であった。CR及びPRの奏効率は低線量率照射群で91%, 通常照射群で74%で, 低線量率照射群の奏効率が有意に高いという結果であった(p<0.05)。低線量率照射群でCRの5例(26%)および通常照射群でCRの15例(44%)に経過観察中局所再発をみた。有意差はないが低線量率照射群の再発率が低い傾向がみられた(Table 3)。低線量率照射群の通常照射終了時の局所効果はCR 12例, PR 36例, NC 5例で, 通常照射終了後PRであった7例が低線量率照射後CRとなり, 通常照射終了時NCの1例が低線量率照射後PRとなった。従って, 低線量率照射の追加による局所効果の改善率は15%(8/53)であった。

2. 生存率

全139例の生存率は1年37.4%, 2年20.0%, 3年15.8%, 4年11.3%, 5年8.7%であった。低線量率照射群の生存率は1年37.7%, 3年18.2%, 5年12.1%で通常照射群の生存率は1年37.2%, 3年14.2%, 5年7.1%で, 両群の生存率に大きな

Table 3 Local effect

	LDRT	CFI	Total
CR	19(5)	34(15)	53(20)
PR	29	29	58
NC	5	23	28
Total	53	86	139

( ): Number of cases with local recurrence after treatment

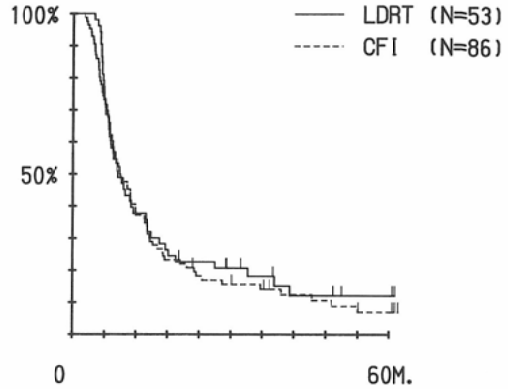


Fig. 1 Survival rate of cases with LDRT group and CFI group

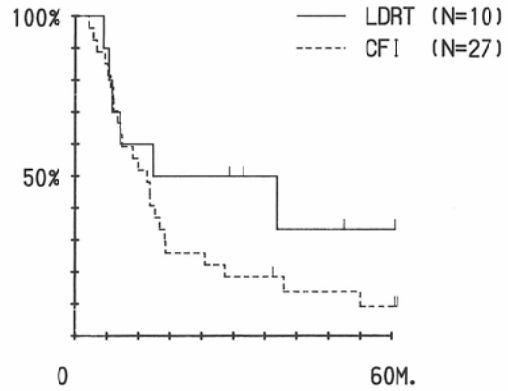


Fig. 2 Survival rate of cases with the tumorous X-P type

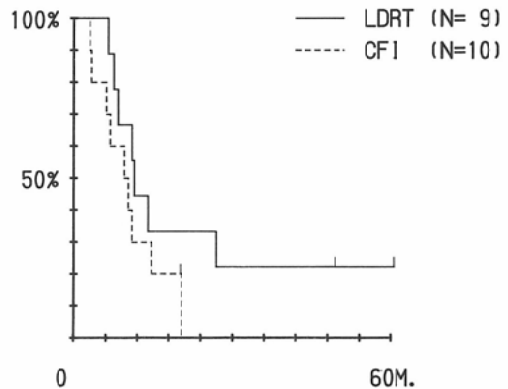


Fig. 3 Survival rate of cases with the serrated X-P type

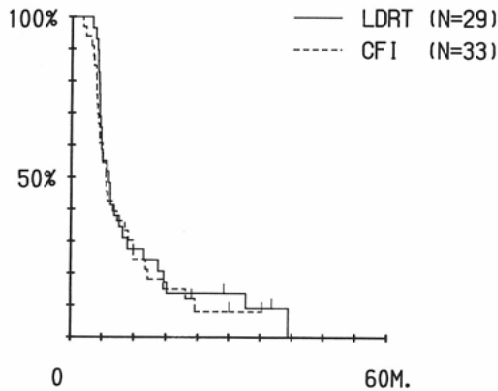


Fig. 4 Survival rate of cases with the spiral X-P type

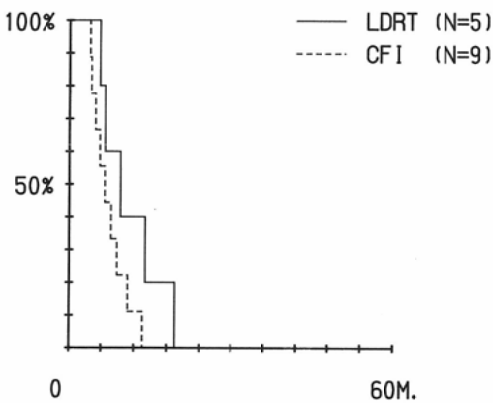


Fig. 5 Survival rate of cases with the funnelled X-P type

差はなかった (Fig. 1).

病型別に生存率をみると通常照射群表在型の1生率は85.7%, 3生率は57.1%, 5生率は28.6%であった。腫瘍型および鋸歯型の生存率はそれぞれ Fig. 2, Fig. 3のごとくで、有意差はないが低線量率照射群の生存率が良好であった。らせん型およびロート型の生存率はそれぞれ Fig. 4, Fig. 5のごとくで、両群の生存率に差はなかった。

病期別に生存率を比較すると、IIA期では低線量率照射群20例の1生率は45.0%, 3生率は18.8%, 通常照射群35例の1生率は31.4%, 3生率は11.4%, 5生率は11.4%で、両群の生存率に差はみられなかった。III期例の生存率をみると低線量率照射群14例の1生率は28.6%, 3生率は

Table 4 Incidence of severe late complication

	LDRT	CFI
Total dose(Gy)		
60-69	0/4	2/54 (bleeding 1, myelopathy 1)
70-79	3/47 (perforation 2, bleeding 1)	1/25 (bleeding)
80-	1/2 (bleeding)	1/7 (bleeding)
Total	4/53	4/86

21.4%, 5生率は21.4%で、通常照射群19例の1生率は36.8%, 3生率15.8%, 5生率は7.9%で、両群間に大きな差はみられなかった。IV期例の生存率は低線量率照射群16例で1年31.3%, 3年12.5%, 5年0%, 通常照射群22例で1年27.3%, 3年6.1%, 5年0%で両群の生存率に差はなかった。70Gy以上照射例の生存率を比較すると、低線量率照射群49例の1生率は38.8%, 3生率は17.9%, 5生率は11.9%で、通常照射群32例の1生率は34.4%, 3生率は13.1%, 5生率は0%で、有意差はないが、低線量率照射群の生存率が良好であった。

### 3. 障害

低線量率遠隔照射法による早期障害は、嘔気、食欲不振、全身倦怠感等軽度であった。一方、晩期障害は高度で、低線量率照射群では総線量70~79Gyの3例(穿孔2例, 出血1例)および80Gy以上の1例(出血)に晩期障害を認め、全例障害死した。通常照射群では60~69Gyの2例(出血1例, 脊髄マヒ1例), 70~79Gyの1例(出血)および80Gy以上の1例(出血)に晩期障害を認め、出血の3例が障害死した。総線量80Gy以上の例に晩期障害が多い傾向がみられた (Table 4).

### 4. 死因

既に122例が死亡しているが、低線量率照射群では癌死35例, 他病死7例, 障害死4例で、通常照射群では癌死67例, 他病死6例, 障害死3例であった。28例に剖検がなされており剖検所見をみると局所癌(-)転移(-)は低線量率照射群1例, 通常照射群1例で、局所癌(-)転移(+)は低線量率照射群4例, 通常照射群にはなく、局所癌(+ )転移(-)は低線量率照射群4例, 通常照射

群1例で、局所癌(+)転移(+)は低線量率照射群4例、通常照射群13例で、剖検例の局所制御率は低線量率照射群で38%、通常照射群で7%であった。

### 考 察

低線量率照射は生物学的に多くの利点が指摘されており<sup>1)~5)</sup>、組織内照射あるいは腔内照射に用いられている。また遠隔照射装置を用いた低線量率照射は深在性の腫瘍あるいは大きな腫瘍に利用できるという長所を有している。私共は患者の苦痛の軽減のため、また通常照射後に残存している腫瘍細胞の感受性は変化している可能性があるため<sup>10)</sup>、boost治療として低線量率遠隔照射法を行ってきた。初期の食道癌に対する本法の効果は良好であったので<sup>11)</sup>、手術不能食道癌53例に本法を試みた。同時期に通常照射法で根治的に治療した食道癌は86例であるが、今回は両群の治療成績を比較し、食道癌に対するboost治療としての低線量率遠隔照射法の有用性及び適応について検討した。

初期の頃、低線量率照射群は通常照射後に癌が残存した例あるいは残存の可能性が高い例に追加するのを原則としたが、照射装置専有の問題、患者の拒否あるいは本法の安対性および有効性が確立していないために主治医の判断によって通常照射法のみで終了した例が多い。結果として低線量率照射群は通常照射群より進行例を多く含んでいた。従って低線量率照射群の治療成績が通常照射群のそれと同等であっても満足すべき結果と考えられたが、予想を上回り、局所効果も生存率も低線量率照射群の方が幾分良好であった。CR例についてみると低線量率照射群の方が局所再発が少ない傾向がみられ、また剖検例においても良好な局所効果が得られた。Pierquinら<sup>12)</sup>も口腔咽頭癌に対する低線量率遠隔照射単独の局所再発率を通常照射単独のそれと比較し前者で16%、後者で61%と報告し、前者の優れた局所制御率を述べている。私共の例でも、通常照射後に残存した低酸素細胞<sup>10)</sup>に対してOERの低い低線量率照射<sup>12)</sup>を追加することにより、局所制御が向上した結果、生存率が上昇したと考えられる。通常照射群の1

生率は37.2%、3生率は14.2%、5生率は7.1%で、これは諸家の報告<sup>13)~16)</sup>とほぼ同様であり、低線量率照射群がより進行例を多く含んでいることを考えると、本法は有望な治療法と考えられる。病型別にみると腫瘍型および鋸歯型で低線量率照射群の生存率が良好であったが、らせん型及びロート型では両群に差はみられなかった。Hallら<sup>17)</sup>は種々の腫瘍系を用いて線量率効果を調べた結果、高線量率で感受性の高いものは低線量率でも感受性が高いと報告しており、私共のデータも同様の傾向を示したと考えられる。食道癌に対する西尾ら<sup>18)</sup>の低線量率腔内照射の治療成績は優れており、5生率24.1%と報告している。比較的小さな腫瘍を対象としていること、線量分布が異なる点で、私共の治療成績とは単純に比較できないが、通常照射法単独で、総線量を増加させた場合より明らかに治療成績は向上している。私共の例でも総線量70Gy以上の生存率は低線量率遠隔照射群の方が優れており、boost治療としての低線量率照射群の生物学的意義は高いと考えられる。

一方、線量率を低下させると正常組織の障害は軽減するとされているが<sup>1)</sup>、低線量率照射群の晩期障害は高度であった。Pierquinら<sup>12)</sup>も頭頸部癌に対する低線量率遠隔照射法で高度の障害を報告している。またHenkelmanら<sup>19)</sup>、DeBoerら<sup>20)</sup>も分割して低線量率照射を行うと障害はむしろ増加すると述べており、DeBoerらは組織のrepair halftime が関与するとしている。逆にMoulderら<sup>9)</sup>は低線量率の分割照射でtherapeutic gain factor は増加すると報告している。低線量率照射を分割した場合の生物学的データは少なく、結論は得られていないが、低線量率照射の照射法、特に総線量に関しては慎重であるべきと考えられる。boost治療としての低線量率遠隔照射法では総線量80Gy未満であれば通常照射法とほぼ同等の障害発生率であり容認できる範囲と思われる。本法と温熱療法との併用も予想した程良好な結果は得られなかった<sup>8)</sup>。今後、通常照射法にても制御困難な、らせん型の一部およびロート型に対しては、低線量率照射の線量配分を増やすことも考慮したい。

## ま と め

Boost 治療として低線量率遠隔照射法を行った食道癌53例の治療成績と、同時期に通常照射法で治療した食道癌86例の治療成績とを比較し、低線量率照射の有用性及び適応について検討した。低線量率照射群は進行例をより多く含んでいたにもかかわらず、局所効果、生存率とも良好であった。特に、腫瘍型および鋸歯型が本法の良い適応と考えられる。低線量率照射群の晩期障害は高度であったが、総線量80Gy未満であれば容認できる範囲と考えられた。

## 文 献

- 1) Hall EJ: Radiobiology for the Radiologist. 3rd ed. 116—128. 1988, JB Lippincott Company, Philadelphia
- 2) Palacic B, Skarsgard LD: Reduced oxygen enhancement ratio at low doses of ionizing radiation. Radiation Research 100: 328—339, 1984
- 3) Wells RL, Bedford JS: Dose-rate effects in mammalian cells. IV. Repairable and non repairable damage in noncycling C3H 10T1/2 cells. Radiation Research 94: 105—134, 1983
- 4) Zeman EM, Bedford JS: Co-cultured transformed and untransformed C3H 10T1/2 cells: Preferential killing of transformed cells by low dose rate irradiation. Int. J. Radiation Oncology Biol Phys 12: 51—58, 1986
- 5) Moulder JE, Fish BL, Wilson JF: Tumor and normal tissue tolerance for fractionated low-dose-rate radiotherapy. Int J Radiation Oncology Biol Phys 19: 341—348, 1990
- 6) 山田章吾, 洞口正之, 松本 恒, 他: Boost therapyとしての低線量率遠隔照射(第1報). 障害と一次効果, 日本医放会誌, 46: 360—366, 1986
- 7) 山田章吾, 高井良尋, 高橋勇守, 他: Boost therapyとしての低線量率遠隔照射法(第2報). 問題点, 日本医放会誌, 48: 65—71, 1988
- 8) 山田章吾, 高井良尋, 根本建二, 他: Boost therapyとしての低線量率遠隔照射法(第3報). 温熱療法との併用, 日本医放会誌, 50: 1566—1571, 1990
- 9) AJCC: Manual for staging of cancer. 3rd ed, 1988, JB Lippincott Company, Philadelphia
- 10) Milas L, Hunter N, Peters LJ: Tumor bed effect-induced reduction of tumor radiocurability through the increase in hypoxic cell fraction. Int J Radiation Oncology Biol Phys 16: 139—142, 1989
- 11) Yamada S, Takai Y, Ogawa Y, et al: Radiotherapy for malignant fistula to other tract. Cancer 64: 1026—1028, 1989
- 12) Pierquin B, Calitchi E, Mazon JJ, et al: Update on low dose rate irradiation for cancers of the oropharynx—May 1986. Int J Radiation Oncology Biol Phys 13: 259—261, 1987
- 13) Asakawa H, Otawa H, Yamada S, et al: Combination therapy of esophageal carcinoma with radiation and bleomycin. Tohoku J Exp Med 134: 417—424, 1981
- 14) Okawa T, Kita M, Tanaka M, et al: Results of radiotherapy for inoperable locally advanced esophageal cancer. Int J Radiation Oncology Biol Phys 17: 49—54, 1989
- 15) Ren DS: Ten-year follow-up esophageal cancer treated by radical radiation therapy: Analysis of 869 patients. Int J Radiation Oncology Biol Phys 16: 329—334, 1989
- 16) 広瀬千恵子, 竹川佳宏: 食道癌の放射線治療成績, 日本医放会誌, 48: 191—201, 1988
- 17) Hall EJ, Marchese MJ, Astor MB, et al: Response of cells of human origin, normal and malignant, to acute and low dose rate irradiation. Int J Radiation Oncology Biol Phys 12: 655—659, 1986
- 18) 西尾正道, 堀川よしみ, 森田皓三, 他: 食道癌に対する密封小線源による腔内照射併用の意義, 癌の臨床, 34: 261—268, 1988
- 19) Henkelman RM, Lam GKY, Eaves CJ: Explanation of dose-rate and split-dose effects on mouse foot reactions using the same time factor. Radiation Research 84: 276—289, 1980
- 20) DeBoer RW, Lebesque JV: Radiobiological implications of fractionated low dose rate irradiation. Int J Radiation Oncology Biol Phys 14: 1054—1056, 1988