



Title	子宮頸癌の遠隔操作式高線量率腔内照射 II. 直腸障害発生因子について
Author(s)	手島, 昭樹; 茶谷, 正史; 井上, 俊彦
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1987, 47(12), p. 1566-1571
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15356
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

子宮頸癌の遠隔操作式高線量率腔内照射

II. 直腸障害発生因子について

大阪府立成人病センター放射線治療科

手島 昭樹 茶谷 正史 井上 俊彦

（昭和62年1月29日受付）

（昭和62年5月20日最終原稿受付）

Remote Afterloading High Dose Rate Intracavitary Therapy for Carcinoma of The Uterine Cervix

II. Risk factor of rectal complication

Teruki Teshima, Masashi Chatani and Toshihiko Inoue

Department of Radiation Therapy, The Center for Adult Diseases, Osaka

Research Code No. : 609.3, 620.3

Key words : Carcinoma of the uterine cervix, High dose rate intracavitary therapy, Rectal complication, Risk factor

From August 1978 through December 1982, a total of 267 patients with carcinoma of the uterine cervix were treated by remote afterloading high dose-rate intracavitary therapy (RALS) at our department. The data from 199 previously untreated patients with standard application out of 267 were available for this analysis of rectal complication.

The incidence of major rectal complication was 7% (13/199). Cox's regression model was used for the analysis of risk factor of rectal complication based on the cumulative complication rate in which even minor injuries were included. By using this method, it was clearly indicated that first significant risk factor of rectal complication was Z-coordinates of weighted geometric center (WGC-Z) ($p=0.0007$) and second corresponding factor was rectal TDF ($p=0.0082$) measured by semi-conductor dosimeter (ICD-5).

From the analysis of application pattern of intracavitary sources, WGC-Z indicated the approximation of intracavitary sources to the anterior wall of rectum quantitatively and three-dimensionally. The significance of rectal TDF also implied that the monitoring of rectal dose by ICD-5 had an important role for the prediction and prevention of rectal complication.

緒 言

子宮頸癌の集学的治療の中で、放射線治療は手術と同様に重要な役割を担っている。放射線治療の分野では、約20年前より、遠隔操作式高線量率腔内照射 (remote afterloading intracavitary therapy 以下 RALS と略す) が導入され、普及してきた。この方法により、従来の低線量率腔内照射に比べ、作業性が飛躍的に向上し、患者の苦痛も軽減し、かつ術者の被曝もなくなった。しかし、

短時間に大線量が投与されるために、当初より障害の増大も心配されていた。大阪府立成人病センター放射線治療科では、精度管理に独自の厳重な監視システムを開発することにより¹⁾²⁾、加療を要する中等度一重度の放射線障害は約10%に抑えている³⁾。子宮頸癌の放射線障害で最も多い部位は直腸であり⁴⁾、今回は RALS 後の直腸障害に焦点をあてて障害発生因子を検討したので報告する。

対象および方法

1978年8月から1982年12月までの4年7ヵ月間に当科にて267例の子宮頸癌症例が RALS にて加療された。このうち二次症例13例、他院外照射施行例11例、断端癌8例、術後照射例12例、その他9例を除く214例が intact uterus の新鮮例である。さらに15例は陰用アプリータを併用した非標準的線源配置にて加療されたため、障害発生因子の検討には適切でないと判断し、除外した。残りの199例が今回の最終的検討対象である。平均年齢は62歳で、最年少33歳、最年長83歳であった。UICC (1978) による病期分類⁵⁾では、0期13例、Ia期8例、Ib期22例、IIa期21例、IIb期52例、III期75例、IV期8例である。

この期間の当科での子宮頸癌に対する治療方針及び照射方法の詳細は既報³⁾で述べているので省略した。RALS では以下の点が当科独自のシステムである。①即時計算即時補正法を開発し、予定のA点線量に対して±5%の誤差で治療を施行できている¹²⁾。②照射中には井上らによって開発された小型半導体検出器(5点線量計、以下ICD-5と略す)⁶⁾を用いて、膀胱、直腸の被曝線量を実測している。③線源配置の新たな指標として加重幾何中心を導入した²⁾。これにより全体の線源配置の重心が原点よりどの方向にあるかを、三次元的、かつ定量的に表現できるようになった。

障害の判定はKottmeier の分類⁷⁾に従った。即ち、Grade 1は、軽度の出血で加療を要しないもの、Grade 2は、中等度一重度の直腸出血で内科的加療または輸血を要するもの、Grade 3は重度の直腸出血またはろう孔形成で、外科的処置を要するものである。今回は後述の理由でGrade 1以上を障害例とみなして検討した。

集計は1986年4月の時点で行われ、最短追跡期間は3年、最長7年6ヵ月で、平均5年である。障害発生率の算出にはKaplan-Meier 法⁸⁾を、また統計学的有意差検定にはlogrank test⁹⁾を用いた。

直腸障害発生因子の検討には、SAS 統計用パッケージプログラムを用いて、以下の順序で解析を進めた。

a) 多変量解析

Table 1 Factors tested for the analysis of rectal complication after radiation therapy

(Aug. 1978—Dec. 1982)

a) Physiological factors	c) Tumor factor
Age	Stage
Obesity index	d) Physical factors
Blood pressure	Point A dose
Laparotomy	Mgh
b) Laboratory data	Rectal TDF
Platelet	Bladder TDF
WBC	Weighted geometric center-x
Hemoglobin	-y
GOT	-z
LDH	Vaginal vault
Total protein	
Cholesterol	
Glucose	
BUN	

CADO (Apr. 1986)

障害発生因子について総合的に検討するため、Table 1 に示すように初診時の身体的所見、血液データ、病期、治療的因子としての物理的データを取り挙げ、Cox の比例ハザードモデル¹⁰⁾を用いて解析した。但し、開腹術の有無及び病期を除く各因子のデータは連続変量で入力している。

b) 障害発生因子の臨床的意義の解析

以上の解析にて得られた重要な障害発生因子について RALS のアプリータ装着上の意義を相関分析法¹¹⁾を用いて検討した。

結 果

直腸障害発生率を経時的に Fig. 1 に示した。Grade 1の障害は40例、20%に認めた。Grade 2は10例、5%、Grade 3は3例、2%に認めた。時期的にはGrade 1は半年～2年以内に大部分の症例が出現していた。Grade 2、3は2～4年までに出現していた。

以下直腸障害発生因子の検討結果を示す。

a) 多変量解析

Table 1に検討された因子の一覧を示す。まず、初診時の身体的所見として、年齢、肥満度、血圧、開腹術の有無、血液データとして、血小板、白血球、ヘモグロビン、GOT、LDH、総蛋白、コレステロール、血糖、尿素窒素を取り挙げた。次に腫瘍因子として病期を、また治療的因子としての物

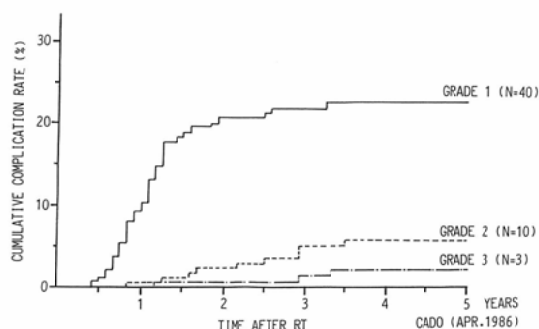


Fig. 1 Cumulative rectal complication rate and time of occurrence after radiation therapy according to Kottmeier's grade (Aug. 1978—Dec. 1982).

Table 2 Risk factors for rectal complication after radiation therapy by Cox's regression model

(Aug. 1978—Dec. 1982)		
Significant Variable	χ^2	p-value
WGC-Z	11.40	0.0007
Rectal TDF	6.99	0.0082

CADO (Apr. 1986)

WGC-Z: Z-coordinates of weighted geometric center

Rectal TDF: TDF(ICD-5)+TDF(whole pelvis)

理的データとして、A点線量, mgh, ICD-5を使った直腸実測線量と全骨盤外部照射線量をTDFに換算し、加算した直腸被曝線量の指標である直腸TDF、同様に膀胱TDF、加重幾何中心x, y, z, 腔円蓋径を取り挙げた。Coxの比例ハザードモデル¹⁰⁾を用いて総合的に検討した結果、最も重要な障害発生因子は加重幾何中心z ($p=0.0007$)であった。次に重要な因子は直腸被曝線量の指標である直腸TDF ($p=0.0082$)であった (Table 2)。その他の身体的因子、血液データ、病期、物理的データは5%のレベルでは有意な因子は得られなかった。

直腸障害発生に最も重要な因子であった加重幾何中心zのレベル別に障害発生率を経時的にFig. 2に示す。加重幾何中心zが6.5mmより大のプラス側の群で障害発生が最も少なく、逆に-14.5mm以下のマイナス側の群で急激に多くなっている ($p=0.0057$)。

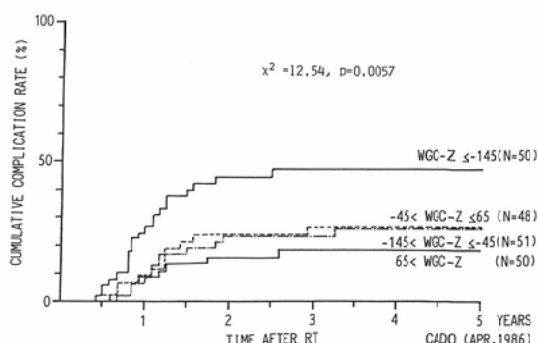


Fig. 2 Cumulative rectal complication rate and time of occurrence after radiation therapy according to the level of Z-coordinates of weighted geometric center (WGC-Z) (10^{-1}mm) (Aug. 1978—Dec. 1982).

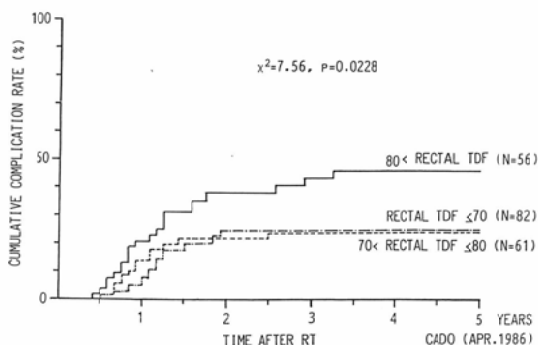


Fig. 3 Cumulative rectal complication rate and time of occurrence after radiation therapy according to the level of rectal TDF (Aug. 1978—Dec. 1982).

次に重要な因子であった直腸TDFのレベル別の直腸障害発生率をFig. 3に示す。80より大の群で障害発生が急激に多くなっている ($p=0.0228$)。

b) 加重幾何中心zの臨床的意義

障害発生に最も重要な因子であった加重幾何中心zの日常臨床上の意義を詳細に検討した。RALSのアプリケーション装着時に我々が注意しているチェックポイントはFig. 4に示すように、①タンデム最終線源と原点との距離、②オボイド線源と原点との距離、③タンデム先端線源と水平線上の距離、④オボイド線源と水平線上の距離、⑤左右オボイド間のねじれである。これらのチェックポイントと加重幾何中心zとの相関係数を

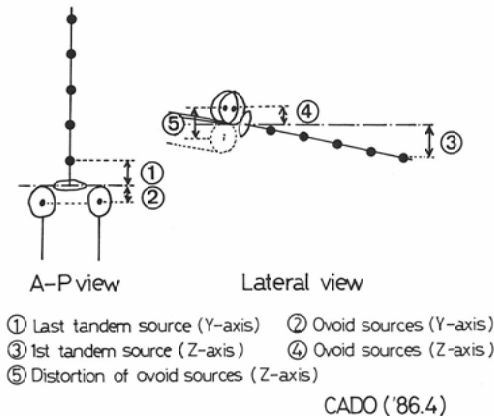


Fig. 4 Application pattern and check points of RALS (Aug. 1978-Dec. 1982).

Table 3 Correlation coefficient (r) of Z-coordinates of weighted geometric center (WGC-Z) and application pattern

(Aug. 1978—Dec. 1982)		
Application pattern	r	p-value
Last tandem source (Y-axis)	-0.1420	$p < 0.05$
Ovoid sources (Y-axis)	-0.0868	NS
1st tandem source (Z-axis)	0.6979	$p < 0.001$
Ovoid sources (Z-axis)	0.1933	$p < 0.01$
Distorsion of ovoid sources (Z-axis)	-0.0408	NS

CADO (Apr. 1986)

Table 3 に示す。最も相関のみられたのは、タンデム先端線源と水平線上の距離、即ち子宮の腹背方向への傾きであった($p < 0.001$)。その他に、オボイド線源と水平線上の距離 ($p < 0.01$)、タンデム最終線源と原点との距離 ($p < 0.05$) にも相関がみられた。したがって加重幾何中心 z のマイナス側への偏りは、線源配置の重心、特にタンデム線源が水平線より背側、即ち直腸前壁へ近接していることを定量的に表現していることが明らかとなった。

考 案

子宮頸癌の腔内照射後の障害については、従来より多くの報告があり、発生率も各施設によってさまざまである。低線量率腔内照射での障害発生率は5~20%といわれており、部位的に最も多いのは直腸である⁴⁾。高線量率腔内照射では、当初、

生物学的には不利とされたため、障害発生が増大が危惧されていた。確かに初期の試行段階での報告では30数%の直腸障害率が報告されている¹²⁾。しかし、症例数が多く、経験の豊富な施設からの報告では8%と低く抑えられている¹³⁾。当施設では精度管理に独自の監視システムを開発することにより、加療を要する直腸障害例は7%と他施設に比べさらに低く抑えられている³⁾。

子宮頸癌の放射線障害で最も多い直腸障害について、障害発生因子を総合的に検討した結果、最も重要な因子は新たに導入した加重幾何中心 z であり、-14.5mm 以下で急激に障害が多くなっていた。加重幾何中心 z は線源配置の重心と直腸前壁への近接を定量的に表現していることが明らかとなった。線源配置の直腸側への近接と直腸障害との関係は従来より定性的にはいわれてきた事実であるが¹⁴⁾¹⁵⁾、定量的に表現し、障害との相関を明らかにした点で今回の検討は意義があり、加重幾何中心 z は今後直腸障害予防のための重要な指標になると考えられる。

次に重要な直腸障害発生因子は直腸被曝線量を表す直腸 TDF であった。線量と障害発生との相関については、従来の低線量率腔内照射では、肯定的意見⁷⁾¹⁶⁾¹⁷⁾と否定的意見^{18)~20)}が相半ばしていた。これらの相違は、Million らが指摘するように、実測が直腸障害部位の絶対値としがたいことに第一の理由があると思われる²⁰⁾。即ち照射時間が長いために線源、患者およびプローブの固定が一定でなく、線量測定のための技術的なむづかしさが加わってくるからである。RALS では短時間に照射されるので、線源、患者およびプローブの固定は容易である。さらに井上らによって開発された ICD-5 は 1cm 間隔で同時に 5 点の被曝線量が測定できるので、最大被曝部位近傍での線量が容易に実測可能である⁶⁾。

低線量率腔内照射での線量と障害との相関について肯定的意見の中で、Kottmeier らは腔内照射単独で 5,000 Gamma γ 以上、外部照射併用で 6,000 γ 以上で障害が増大するとしている⁷⁾。Orton らは TDF 100 以上で直腸障害の頻度と重症度の増大を認めた¹⁷⁾。RALS では、荒居らが、

外部照射3,000radと腔内照射2,500radまたは外部照射4,000radと腔内照射1,500radを超えると放射線障害が多いと報告している¹³⁾。これはTDFに換算すると100~110となる。今回の我々の検討では直腸TDF 80以上で直腸障害が増大していた。既に報告しているように、ICD-5による直腸実測線量はA点線量の平均59%を反映しているので²¹⁾、全骨盤外部照射線量によるTDFを大体40とすれば、腔内照射によるA点線量としては67となり、A点でのTDFはほぼ110近くになり、以上の報告とも一致する。実測直腸線量が直腸前壁の最大被曝線量を反映していないという批判もあるが、これはたとえどのように精度高い計算値を出してきても、絶対値を示している訳ではなく、複雑な解剖、毎回のアプリケーション装着時の変動を考慮すれば、ICD-5による直腸被曝線量の実測は、より簡単で実際のであると考え、少なくとも我々の199例の臨床例の経験からは、障害発生との相関をある誤差を持ちながらも良く反映していることが明らかとなった。また従来より報告してきた様に直腸、膀胱被曝線量の2つの実測系を持つことにより、計算値のみに依存しない線量監視システムが可能となり¹²⁾、大きなミスは避けられてきた。

今回障害の対象としてKottmeier分類のGrade 1以上を検討した。臨床的にはGrade 1の障害は殆ど問題にならないとされている。我々の症例ではGrade 2以上は13例と少ないので、統計学的解析を容易にするためGrade 1も含めた53例で検討した。KottmeierはGrade 2と3では障害と線量との相関はみられるが、Grade 1ではみられないとしており⁷⁾、我々の結果と異なっていた。Grade 1とGrade 2, 3とを区別する因子も検討したが、今回取り上げた諸因子の中からは有意な因子は得られなかった。障害の判定を臨床的な分類のみに依存することにも限界があり、各障害例をどの程度深く掘り下げて検討するかが今後の重要な課題である。

以上、RALS後の直腸障害発生因子として、加重幾何中心 z 、直腸TDFが重要な因子であることを明らかにした。しかし、このことは照射スケ

ジュールや総線量を直ちに変更しなければならないということではない。あくまで治癒率の向上を第一優先とするからである。唯、長期予後の期待できるI期II期症例においては、不用意なアプリケーションの装着は避けるべきであり、そのための指標として、加重幾何中心 z 、直腸TDFは大いに役立つと考える。

結 語

子宮頸癌のRALS後の直腸障害発生因子を総合的に検討した結果、以下の結論を得た。

- 1) 加重幾何中心 z は最も重要であり、線源配置の直腸前壁への近接を定量的に表現している。
- 2) 直腸被曝線量を表す直腸TDFも重要であり、ICD-5を使った直腸被曝線量の実測は障害発生の予測に有用である。

本論文の要旨の一部は、昭和61年4月、第45回日本医学放射線学会総会（於、東京）において発表した。

稿を終るにあたり、御協力いただいた当科秦 潔主任技師をはじめ技師室の諸兄に感謝致します。

文 献

- 1) Inoue T, Inoue T, Hori S, et al: A dose monitoring system in high dose intracavitary remote afterloading therapy of carcinoma of the uterine cervix using semi-conductor dosimeter. *Strahlentherapie* 156: 703-707, 1980
- 2) Inoue T, Inoue T, Harada K, et al: The weighted geometric center in the remote afterloading intracavitary therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Strahlentherapie* 158: 90-93, 1982
- 3) 手島昭樹, 茶谷正史, 井上俊彦: 子宮頸癌の遠隔操作式高線量率腔内照射. I. 生存率, 予後因子, 死因と再発形式, 及び障害について, *日本医放会誌*, 47: 821-828, 1987
- 4) Perez CA, Knapp RC, Young RC: Gynecologic tumors. (In) Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA ed: *Cancer. Principles & practice of oncology*. 823-883, 1982, Lippincott, Philadelphia
- 5) UICC: *TNM classification of malignant tumors*. 3rd ed. 85-89, 1978, Geneva
- 6) 井上俊彦, 大関修治, 雄川恭行, 他: 子宮頸癌ラジストロン治療の小型半導体検出器による直腸線量実測—5点線量計ICD-5の試作—, *島津評論*, 34: 39-45, 1977
- 7) Kottmeier EL, Gray MJ: Rectal and bladder injuries in relation to radiation dosage in car-

- cinoma of the cervix. A 5 year follow-up. *Am J Obst Gynec* 82: 74—82, 1961
- 8) Kaplan EL, Meier P: Non-parametric estimations from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53: 457—480, 1953
- 9) Peto R, Pike MC, Armitage P, et al: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patients. II. Analysis and examples. *Brit J Cancer* 35: 1—39, 1977
- 10) Cox DR: Regression models and life tables. *J Royal Stat Soc Series B* 34: 187—220, 1972
- 11) 芝 祐順: 行動科学における相関分析法, 第2版, 202—206, 1975, 東京大学出版, 東京
- 12) 伊藤久夫, 土器屋卓志, 田中幸房, 他: 高線量率腔内照射法を併用した子宮頸癌の放射線治療成績. 癌の臨床, 25: 1074—1080, 1979
- 13) 荒居竜雄, 森田新六, 栗栖 明: 子宮頸癌放射線治療による局所障害—低線量率および高線量率腔内照射の相違について—, 癌の臨床, 22: 1417—1423, 1976
- 14) 田崎英生, 伊藤よし子, 吉田智恵子, 他: 子宮頸癌放射線治療に伴う副障害の二, 三の起因について, 癌の臨床, 18: 126—130, 1972.
- 15) Perez CA, Breaux S, Madoc-Jones H, et al: Correlation of radiation dose and tumor recurrence and complications in carcinoma of the uterine cervix: Stage I and IIa. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 5: 373—382, 1979
- 16) Fletcher GH, Brown TC, Rutledge FN: Clinical significance of rectal and bladder dose measurements in radium therapy of cancer of the uterine cervix. *Am J Roentogenol Radium Ther Nucl Med* 79: 421—449, 1958
- 17) Orton GC, Wolf-Rosenblum S: Dose dependence of complication rates in cervix cancer radiotherapy. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 12: 37—44, 1986
- 18) Peckham BM, Kline JC, Schultz AE, et al: Radiation dosage and complication in cervical cancer therapy. *Am J Obst Gynec* 104: 485—494, 1969
- 19) Lee KH, Kagan AR, Nussbaum H, et al: Analysis of dose, dose-rate and treatment time in the production of injuries by radium treatment for cancer of the uterine cervix. *Brit J Radiol* 49: 430—440, 1976
- 20) Million RR, Mauderli W, Bruno FP: Modification of technic for bladder and rectal measurements in carcinoma of the cervix. *Radiology* 86: 921—925, 1966
- 21) 井上武宏, 井上俊彦, 堀 信一, 他: 5点線量計を用いた膀胱・直腸線量実測による子宮頸癌ラレストロン治療の線量評価. 臨床放射線, 25: 1405—1409, 1980