



Title	放射線治療後の二次癌の潜伏期間に関する検討-全国アンケート調査による54例の解析-
Author(s)	松本, 康男; 西村, 哲夫; 広田, 佐栄子 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2002, 62(1), p. 27-31
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19117
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

放射線治療後の二次癌の潜伏期間に関する検討

—全国アンケート調査による54例の解析—

松本 康男¹⁾ 西村 哲夫²⁾ 広田佐栄子³⁾ 兼坂 直人⁴⁾
淡河恵津世⁵⁾ 中村 隆二⁶⁾ 門前 芳夫⁷⁾ 酒井 邦夫¹⁾

1)新潟大学医学部放射線科, 2)浜松医科大学放射線科, 3)兵庫県立成人病センター放射線科, 4)東京医科大学放射線科
5)久留米大学医学部放射線科, 6)岩手医科大学放射線科, 7)県立広島病院放射線科

Second Malignancies Following Radiotherapy: An Analysis of 54 Cases Accumulated by Mail Survey in Japan

Yasuo Matsumoto¹⁾, Tetsuo Nishimura²⁾,
Saeko Hirota³⁾, Naoto Kanetsaka⁴⁾, Etsuyo Ogo⁵⁾,
Ryuji Nakamura⁶⁾, Yoshio Monzen⁷⁾
and Kunio Sakai¹⁾

The increasing incidence of second malignant neoplasms after radiotherapy, while due in part to increasing numbers of survivors, is also thought to be related to new modalities of radiotherapy and/or increasingly more intensive combined modality treatment. From a mail survey conducted in 2000 concerning secondary neoplasms following radiotherapy, 62 patients were collected from 22 hospitals in Japan. The following patients were excluded: benign (4 cases) or unknown (2) first primary diseases, unknown histology of a second malignancy (1), and short latent period (from initial radiotherapy to diagnosis of second neoplasm) (1). Fifty-four patients with second malignancies were analyzed. The most common histology of second malignancies was squamous cell carcinoma (24 cases), followed by sarcoma (16), glioma (5), adenocarcinoma (3), leukemia (3), and others (3). The mean latent period was 17.7 (2-38) years. We investigated the correlation of the latent period with patient's characteristics or initial therapeutic factors. Multivariate analysis revealed that the latent period was significantly shortened in patients with combined chemotherapy and radiotherapy.

Research Code No.: 620

Key words: Radiotherapy, Secondary malignancy,
Radiation-induced cancer

Received Nov. 13, 2001; revision accepted Dec. 17, 2001

- 1) Department of Radiology, Niigata University School of Medicine
- 2) Department of Radiology, Hamamatsu University School of Medicine
- 3) Department of Radiology, Hyogo Medical Center for Adults
- 4) Department of Radiology, Tokyo Medical University
- 5) Department of Radiology, Kurume University School of Medicine
- 6) Department of Radiology, Iwate Medical University
- 7) Department of Radiology, Hiroshima Prefectural Hospital

別刷請求先
〒951-8510 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部放射線科
松本 康男

はじめに

近年、放射線治療技術の進歩や化学療法剤の開発により悪性腫瘍の放射線治療後の長期生存者が多くなり、今後治療後の二次発癌についても一層配慮して経過観察しなくてはならない状況になってくると予想される。放射線誘発発癌は古くから知られているにも拘わらず、その実体はいまだ明確になっていない。近年遺伝子レベルの研究により発癌のメカニズムが徐々に明らかになり、放射線誘発発癌の遺伝子レベルでの解析も徐々に進められるようになってきているが、臨床的には放射線誘発発癌か否かの判定は難しい。放射線治療の対象となる疾患は現在ほとんどが悪性腫瘍であるために、再発癌、重複癌との鑑別が常に問題になってくる。また二次癌の発生には多くの因子が関与しているため、発癌の原因が放射線であるという断定は困難であることが多い。近年放射線治療に化学療法が併用されることが多くなってきたが、人体における化学療法剤の影響を調べるのはさらに難しい¹⁾。

放射線誘発発癌に関する本邦における最初の全国調査として1961～62年に行われた良性疾患の放射線治療後の皮膚癌および頸部がんについての調査(高橋班)がある²⁾。1978～79年には山下班で酒井らが放射線誘発発癌の全国アンケート調査を行い³⁾、さらに1984年に同じく酒井らが第二次アンケート調査を行っている⁴⁾。その後は全国的な調査は行われておらず、また近年、化学療法を併用したintensityの高い治療が多用されるようになってきており、悪性腫瘍に対する治療の変遷などが二次癌の発現に影響を及ぼしている可能性も考えられることから、再度の全国アンケート調査を行った。

対象と方法

厚生省がん研究助成金班研究(福本班)の一環として、全国の医学部(附属病院)、がんセンター、総合病院等、放射線治療装置のある施設(336施設)の放射線科長あるいは治療部門の長に対して、郵送による第一次アンケート調査を2000年に行った。一次アンケートでは、最近の10年間にお

いて放射線治療後の二次癌症例を経験し、症例調査票に記入可能か否かについて質問した。一次アンケート調査の回答率は56% (188/336)であった。二次アンケートは一次アンケートで記入可能と回答のあった35施設に送り、22施設より回答があり、合計62例の二次癌症例(疑いを含む)が集積された。

放射線治療後の二次癌は今回の解析においては以下のように定義した。1) 初回放射線治療の対象疾患は悪性腫瘍であること、2) 二次癌は組織型が明らかになっていること、3) 二次癌は一次癌に対する放射線治療の照射野内またはその近傍組織から発生したものであること、4) 一次癌と二次癌で組織型が異なる場合、あるいは同一組織型(一次癌組織型不明も含む)であっても、臓器が異なり転移が否定的な場合は、酒井ら^{3), 4)}の基準に基づき、原則として固形癌では放射線治療開始時から二次癌発症までの期間(以下、潜伏期間とする)は5年以上、白血病では2年以上であること、5) 一次癌と二次癌の組織型・臓器ともに同一の場合には、Araiら⁵⁾の報告から、潜伏期間が10年以上あることとした。一次癌組織型の不明な場合も同一臓器の場合は、潜伏期間10年以上を条件とした。

原疾患が良性の4例、原疾患不明の2例、二次癌の組織型が不明の1例、潜伏期間5年未満の固形癌症例の1例、合計8例を解析対象から除外した。解析対象症例は54例となる。潜伏期間の有意差検定においては、前記の5)の基準が適応された8例(二次癌の組織型は全例扁平上皮癌であった)を除いて比較を行った(対象症例46例)。単変量解析にはt検定を用い、多変量解析による因子解析にはCoxの回帰分析を用い、p値が0.05未満を有意差ありとした。

結 果

放射線治療開始時の年齢は3歳から84歳(平均41.0歳)で、二次癌の発症年齢は10歳から86歳(平均58.9歳)であった。性別では女性：男性が33：21で女性が約1.5倍多かった。潜伏期間は2年から38年で中央値16年、平均17.7年であった。放射線治療の総線量は12Gyから100Gy、中央値50Gy、平均値54.2Gyであった。子宮の腔内照射が併用された症例は4例あるが、線量分布等の詳細は不明であり、今回は外照射のみの線量を採用した。治療前、後あるいは同時に化学療法が併用された症例は16例あり、化学療法の併用されていない症例は30例、併用の有無が不明の症例は8例であった。化学療法剤の種類については、非常に多岐にわたっており、化学療法剤別の解析は困難であった。初回放射線治療対象疾患と二次癌およびその組織型を患者内訳としてTable 1に示した。一次癌として最も多い疾患は子宮癌(16例)で、脳腫瘍(8例)、甲状腺癌(5例)と続く。二次癌は照射部位の様々な臓器に発生してきており、表には示さないが、組織型では扁平上皮癌がもっとも多く(24例)、骨・軟部腫瘍(16例)、神経膠腫(5例)がこれに続いた。潜伏期間と症例の背景因子・治療因子との関連について、

まず単変量解析を行った(Table 2)。アンケート用紙の記載が必ずしも十分でないために、解析症例数は解析因子ごとに若干異なる。治療時の年齢を30歳以下の若年層(18例)、31歳以上50歳以下の中年層(10例)、51歳以上の高年層(17例)に分けて比較したところ、若年層は中・高年層との比較において有意差はみられなかったが、高年層は中年層との比較において、有意に潜伏期間が短かった($p = 0.002$)。性別では女性の潜伏期間が長い傾向はあるものの有意差はなかった。二次癌が癌腫(27例)か肉腫(16例)かで比較すると肉腫の方が有意ではないが潜伏期間が短い傾向が見られた($p = 0.077$)。この解析のみ、二次癌としての白血病3例と未分化癌1例(計4例)は除外して行った。総線量別の解析では、線量によって潜伏期間に有意な変化は認めなかった。また、腔内照射を施行された4例について、その潜伏期間の平均は22.5年であり、全体の潜伏期間の平均より長かった。化学療法が併用された群(13例)は、併用されていない群(26例)に比べて潜伏期間が有意に短かった($p = 0.002$)。また、化学療法併用群は、非併用と不明(7例)とを合わせた群に比較しても、潜伏期間が有意に短いことが判明した($p = 0.001$)。

総線量以外の各因子について潜伏期間との関係で多変量解析を行ったところ、年齢と癌腫/肉腫で有意傾向はみられたものの、有意な因子として抽出されたのは化学療法併用の有無のみであった(Table 3)。

考 察

この度集積できた症例数が少ない理由として、一般的に放射線治療後の二次癌についての関心が薄いこと、二次癌は通常の悪性腫瘍治療後の経過観察期間を大幅に越えてから出現することが多いために、十分なfollow upは困難であること、また荒居ら^{6), 7)}が指摘しているように、二次癌の症例が経験されても再発と判断され生検を怠るケースも多いことなどが挙げられる。

良性疾患に対する放射線治療後の誘発癌は悪性腫瘍の治療後の二次癌と比べて明らかに潜伏期間が長いことが酒井らの全国調査^{3), 4), 8)}で判明していることから、今回の解析は、悪性腫瘍放射線治療後の二次癌に限定して、患者の背景因子や治療法が二次癌発症の潜伏期間に影響があるかどうかを中心に行った。

年齢が高いと潜伏期間が短いという傾向は、良性疾患に対する放射線治療後の症例について、西村ら⁸⁾により指摘されている。われわれの解析でも高年層は中年層に比し潜伏期間が短いことが判明したが、同時に若年層でも潜伏期間が短い傾向がみられた。高齢者は比較的余命が短いために、若・中年者に比べると短い潜伏期間で発症した症例だけが選択されている可能性がある。また高齢になるほどDNAの損傷の蓄積があるものと想像され、放射線治療や化学療法により発がん機構最終段階のトリガーが引かれるような機序も推測される。Meadowsら⁹⁾は遺伝的素因のある症

Table 1 Patient characteristics

Age	age at primary radiotherapy age at secondary cancer	3~84 years (mean 41.0) 10~86 years (mean 58.9)
Gender	Female: Male = 33: 21	
Radiation total dose	12Gy~100Gy (median 50, mean 54.2)	
Chemotherapy	chemotherapy (+) : none: unknown=16: 30: 8	
Primary cancer (No. of case)	uterine cancer (16) brain tumor (8) thyroid cancer (5) malignant lymphoma (4) maxillary cancer (3) esophageal cancer (3)	breast cancer (3) lung cancer (3) leukemia (2) tongue cancer (2) other head & neck tumors (4) pelvic tumor (1)
Secondary cancer histology (No. of cases)	squamous cell carcinoma (24) sarcoma (16) glioma (5) adenocarcinoma (3) leukemia (3) others (3)	
Latent period	2~38 years (median 16, mean 17.7)	

Table 2 Univariate analysis of factors influencing latent period

Factors	Category (No. of cases)	Latent period (mean years)	p-value
Age	≤30 years (18)	≤30years (17.1)	0.002
	31~50 years (10)	31~50years (24.3)	
	≥51 years (17)	≥51years (11.8)	
Gender	female (27) : male (19)	female (18.4) : male (13.7)	0.130
Carcinoma/sarcoma	carcinoma (27) : sarcoma (16)	carcinoma (19.1) : sarcoma (14.0)	0.077
Radiation total dose	<50Gy (12)	<50Gy (12.8)	N.S.
	50Gy≤<60Gy (13)	50Gy≤<60Gy (17.2)	
	60Gy≤<70Gy (5)	60Gy≤<70Gy (15.2)	
	≥70Gy (6)	≥70Gy (18.7)	
Chemotherapy	yes (13)	yes (8.8)	0.001
	no (26)	no (18.2)	
	unknown (7)	unknown (23.0)	

Table 3 Multivariate analysis of factors affecting latent period

Variables (Factors)	χ^2 value	p-value
Age	5.401	0.067
Gender	0.001	0.976
Carcinoma/Sarcoma	3.121	0.077
Chemotherapy	9.355	0.002

例は潜伏期間が短いことを指摘していることから、若年層の潜伏期間が短いことには遺伝的素因が関与しているものと思われる。

性別について、酒井らの調査³⁾では7.4倍という大差で女性に多くの二次癌を認めたと、今回の調査では女性の占める割合は1.5倍程度で男女比の変化が顕著であった。これは協力施設ごとの症例の偏りが大きいためと思われる。潜伏期間と性別の関係は、単変量・多変量解析ともに有意な因子としては抽出されなかった。

照射線量と潜伏期間との間には有意な相関は認めなかった。酒井ら³⁾は白血病については骨髓線量と潜伏期間にある程度の相関関係を認めているが、白血病以外は無関係であったと指摘している。放射線誘発癌については、Tuckerら¹⁰⁾は線量と頻度とに相関のみられることを指摘している。

潜伏期間について検討した酒井らの文献¹¹⁾で、骨・軟骨肉腫は症例数は5例と少ないが、平均8.5年と白血病の5.6年に次いで短いことが示されている。文献的には二次癌としての肉腫では平均9.5年から17年¹²⁾⁻¹⁸⁾と報告されており、今回の調査での14.0年は文献的にも平均的な値となっている。またHodgkin病の治療後の乳癌に限定したAisenbergら¹⁹⁾の調査での平均潜伏期間は18年で、今回の癌腫の平均値19.1年に近い値である。

化学療法併用が誘発癌に影響を及ぼしている可能性はアルキル化剤と白血病の関係のように以前より報告されてきた。Colemanら²⁰⁾や、Krikorianら²¹⁾はHodgkin病の放射線と化学療法の併用例に白血病やnon-Hodgkinリンパ腫の発生率が高いことを指摘した。最近、化学療法の中心的存在となっているプラチナ製剤も白血病の発症と同様に、固形癌の発症原因となることが明らかとなってきた²²⁾。そのほかの抗腫瘍剤についても多くの薬剤で同様の作用のあることが、徐々に解明されてきている²³⁾。Travisら²⁴⁾は卵巣癌に対するプラチナ製剤の投与量と白血病発症とが相関することを報告し、Smithら²⁵⁾は放射線誘発肉腫において化学療法併用群において潜伏期間が短縮する傾向を指摘している。われわれの今回の解析結果で化学療法の併用が統計学的には有意に潜伏期間を短縮することが示されたが、アンケート調査の性格上様々なバイアスが含まれている。近代になって化学療法の併用が盛んに行われるようになってきていることから、潜伏期間の短い症例だけが現在出現してきている可能性は否定できない。また化学療法併用により長期生存が得られるようになると二次癌の頻度が将来上昇してくると

推測される。化学療法併用放射線治療は今後も益々盛んになると予測されるが、そのような症例については、注意深い長期間にわたるfollow upは不可欠と思われる。

放射線二次癌の定義は酒井らが提唱した確信度分類による定義³⁾が、我が国においては明解で一般的である。しかし、同一臓器での二次癌、特に組織が同じとなると、この確信度分類ではCクラス以下となり、二次癌としての確信度としては最下位にランク付けされ、本邦では放射線二次癌として扱われないことが多い。同一臓器における同一組織の二次癌も当然、周囲組織と同程度に起こってくると予測されるが、除外されてしまうことになる。10年以上経過して再燃してくる症例の中には二次癌が含まれる可能性があることを櫻井ら²⁶⁾は指摘している。潜伏期間は5年以上²⁷⁾、あるいは7年以上²⁸⁾であれば二次癌としてよいという報告もある。Araiら⁵⁾は子宮頸癌の放射線治療後10年以上の晩期局所再発(組織型が原発癌と同じ)が二次癌と推定されることを報告している。子宮頸癌に限定された報告ではあるが、統計学的にも信頼性の高い報告と考え、今回は同一臓器・同一組織型の場合には10年以上の潜伏期間を二次癌の条件とした。今後遺伝子解析等による二次癌並びに誘発癌の解析が進み、放射線誘発癌と確診できる何らかの特徴がみつければ、将来解決する可能性があると思われる。

ま と め

全国アンケート調査により集積できた放射線治療後の二次癌症例54例について解析を行った。潜伏期間と患者・治療因子の解析は46症例で行い、放射線治療時に化学療法が併用された症例で潜伏期間が統計学的に有意に短いことが示されたが、アンケートという性格上高いバイアスがかけられており、この点を解決するためには、今後大規模な前向き調査が必要と考える。

稿を終えるにあたり、煩雑なアンケート調査にご協力いただいた下記の施設の先生方に対し厚く御礼を申し上げます。信州大学、東北大学、長崎大学、大阪府立成人病センター、秋田大学、愛知がんセンター、桐生厚生病院、吹田市市民病院、獨協医科大学、滋賀医科大学、倉敷中央病院、順天堂大学、国立沼田病院、加茂病院、松下記念病院

この研究は厚生省がん研究助成金(研究課題番号7福本班)の援助を受けた。

文 献

- 1) 渡辺昌：二次発癌。臨床と薬物治療 10(8)1073-1079, 1991
- 2) 高橋信次, 北島隆：良性疾患に対し放射線治療を行った後同部より起った皮膚癌および頸部癌について。日本医放誌 23：1303-1311, 1964
- 3) 酒井邦夫, 日向浩, 北村達夫, 他：放射線治療後の発がんに関する全国調査成績。日本医放会誌 41：24-32, 1980
- 4) 酒井邦夫, 北村達夫, 日向浩, 他：悪性腫瘍の放射線治療後における二次発がん—第二次全国アンケート調査から—。日本医放会誌 46：811-818, 1986
- 5) Arai T, Nakano T, Fukuhisa K, et al: Second cancer after radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cancer* 67: 398-405, 1991
- 6) 荒居竜雄：放射線治療後の二次癌(2)子宮頸癌。臨床科学 24：30-34.
- 7) 荒居竜雄, 福久健二郎, 竹田栄子, 他：子宮頸癌放射線治療における二次癌の検討。癌と化学療法 13：1506-1513, 1986
- 8) 西村義孝, 酒井邦夫, 北村達夫, 他：良性疾患の放射線治療後における発がん—第二次全国アンケート調査から—。癌と化学療法 13：1492-1498, 1986
- 9) Meadows AT, Strong LC, Li FP, et al: Bone sarcoma as a second malignant neoplasm in children. *Cancer* 46: 2603-2606, 1980
- 10) Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD, et al: Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med* 317: 588-93, 1987
- 11) 酒井邦夫, 日向浩, 北村達夫, 他：放射線治療と発癌。臨放 26：865-869, 1981
- 12) Kim JH, Chu FCH, Woodward HQ, et al: Radiation induced sarcomas of bone following therapeutic radiation. *Int.J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 9: 107-110, 1983
- 13) Taghian A, de Vathaire F, Terrier P, et al: Long-term risk of sarcoma following radiation treatment for breast cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 20：361-367, 1991
- 14) Wiklund, TA, Blomqvist CP, Raety J, et al: Postirradiation sarcoma: Analysis of a nationwide cancer registry material. *Cancer* 68：524-531 1991
- 15) Huvos, AG, Woodard, HQ, Cahan WG, et al: Postradiation osteogenic sarcoma of bone and soft tissues: A clinicopathologic study of 66 patients. *Cancer* 55, 1244-1255, 1985
- 16) Laskin WB, Silverman TA and Enzinger FM: Postradiation soft tissue sarcomas: an analysis of 53 cases. *Cancer* 62：2330-2340, 1988
- 17) Amendola BE, Amendola MA, McClatchey KD, et al: Radiation-Associated Sarcoma: A review of 23 patients with postradiation sarcoma over a 50 year-period. *Am J Clin Oncol* 12：411-415. 1989
- 18) Sheppard DG and Libshitz HI: Post-radiation sarcoma: A review of the clinical and imaging features in 63 cases. *Clinical Radiology* 56：22-29, 2001
- 19) Aisenberg AC, Finkelstein DM, Doppke KP, et al: High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease. *Cancer* 79: 1203-1210, 1997
- 20) Coleman CN, Williams CJ, Flint A, et al: Hematologic neoplasia in patients treated for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 297: 1249-1252, 1977
- 21) Krikorian JG, Burke JS, Rosenberg SA, et al: Occurrence of non-Hodgkin's lymphoma after therapy for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 300: 452-458, 1979
- 22) Greene MH: Is cisplatin a human carcinogen? *J Natl Cancer Inst* 84: 306-312, 1992
- 23) Green DM, Zevon MA, Reese PA, et al: Second malignant tumors following treatment during childhood and adolescence for cancer. *Med Pediatr Oncol.* 22：1-10, 1994
- 24) Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K, et al: Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 340: 351-357, 1999
- 25) Smith J, O'Connell RS, Huvos AG, et al: Hodgkin's disease complicated by radiation sarcoma in bone. *Br J Radiol* 53: 314-321, 1980
- 26) 櫻井智康, 西尾正道, 加賀美芳和, 他：子宮癌における重複癌と誘発癌。癌の臨床 30：1587-1593, 1984
- 27) 竹田千里：頭頸部がん。多重がんの基礎と臨床(末舛恵一, 佐藤茂秋編), p121-136, ライフサイエンスセンター, 東京, 1982
- 28) 三橋紀夫, 伊藤潤, 新部英男：多重癌と照射歴との関連について。日医放会誌 39：243-251, 1974