The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	食道癌放射線治療例における初再発様式の検討
Author(s)	菅原, 信二; 大原, 潔; 奥村, 敏之 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1999, 59(13), p. 754-759
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19372
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

食道癌放射線治療例における初再発様式の検討

菅原　信二[1)]　大原　潔[2)]　奥村　敏之[2)]
入江　敏之[2)]　中島光太郎[1)]　板井　悠二[2)]

1)日立製作所日立総合病院放射線科　2)筑波大学臨床医学系放射線医学

Patterns of Initial Treatment Failure of Esophageal Cancer following Radiotherapy

Shinji Sugahara,[1)] Kiyoshi Ohara,[2)]
Toshiyuki Okumura,[2)] Toshiyuki Irie,[2)]
Kotaro Nakajima,[1)] and Yuji Itai[2)]

Sixty patients with stage I-III esophageal squamous cell cancer treated by definitive radiotherapy (RT) were analyzed for patterns of treatment failure. Patients were treated by external RT alone (n = 45) or in combination with intraluminal RT (N = 15) when suitable, with prescribed total doses ranging from 59.4 to 104.4 Gy. Concurrent chemotherapy consisting of cisplatin and/or 5-fluorouracil was administered to 19 patients. The two-year actuarial survival rate and two-year disease-free survival rate were 29.5% and 18.3%, respectively. Two-year failure rates were 66.5%, 36.9%, and 3.8%, for the esophagus, lymph nodes, and other sites, respectively. Two-year esophageal failure rates for patients with TI-2 (n = 8), T3 (n = 30), and T4 disease (n = 22) were 14.3%, 64.7%, and 87.9%, respectively ($p < 0.05$). A multivariate analysis of esophageal failure with descriptive variables of T classification, tumor length, and performance of intraluminal RT revealed that only T classification was an independent factor ($p = 0.021$). Two-year lymph node failure rates were 24.8% and 33.6% for patients with N0 (n = 36) and N1 disease (n = 24), respectively ($p = 0.0035$). Lymph node failure in N0 patients was found exclusively outside the treatment field. These results suggest that inclusion of potential lymph node metastases in the radiation field could lessen the lymph node failure rate in T1-3N0M0 patients.

Research Code No.: *605*

Key words: *Patterns of treatment failure, Esophageal cancer, Radiotherapy, Palliative treatment, Lymph node metastasis*

Received June 9, 1999; revision accepted Aug. 5, 1999

1) Department of Radiology, Hitachi General Hospital
2) Department of Radiology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba

はじめに

食道癌はいまだに進行癌で診断されることが多い．進行食道癌の治療において放射線治療の果たす役割は広範囲に亘るが，根治治療としてみた治療の成績は5年生存率で5～15%にとどまり[1)-4)]，大多数の症例に対しては対症治療が目的となっているのが現状である．局所進行食道癌に対する放射線治療後の再発様式を明らかにすれば，治療目的に応じて照射方法の改善が期待できる．すなわち，対症治療においては生活の質の改善とその維持を目指した過不足のない治療が計画でき，根治治療においては治癒率の向上にも役立つと考えられる．これまで局所制御や再発部位を検討した報告はあっても，食道病巣，リンパ節転移，遠隔転移のいずれが問題となったかを，腫瘍側の因子ならびに治療側の因子との関係から詳細に検討した報告は少ない．われわれは筑波大学および日立総合病院において放射線治療を行った食道癌症例について，臨床病期，線量および照射野と，初再発部位およびその再発時期との関係を検討した．

対象および方法

1．対象

筑波大学附属病院および日立総合病院で，1987年1月から1996年12月の間に根治的線量(59.4Gy以上)の放射線治療を施行したI～III期の胸腔内食道扁平上皮癌症例は，116例であった．このうち，初再発部位を把握できたか，または2年以上無再発の60例を解析対象とした．対象外とした56例の除外理由は，同時性重複癌を合併していたもの2例(原発性肺癌1例，原発性肝癌1例)，経過観察期間が不十分なもの16例，再発時点での食道造影，食道内視鏡，胸・腹部CTの記録が不十分なもの38例であった．対象例の施設ごと内訳は，筑波大学附属病院での放射線治療症例が37例，日立総合病院症例が23例であった．男性47例，女性13例，年齢は55～88歳(中央値73歳)であった(Table 1)．食道癌取り扱い規約第8版[5)]によると，原発巣の占居部位はIu 10例，Im 31例，Ei 19例で，食道造影上での腫瘍長径は2～19cm(中央値7cm)で，5cm以下が20例，5cm超が40例であった．X

Table 1　Patient characteristics (n = 60)

Median age (range)		73 yr (55-88)
Sex		
M : F		47 : 13
Clinical stage		
Stage I	T1N0M0	3
Stage II	T2N0M0	5
	T3N0M0	17
Stage III	T4N0M0	11
	T3N1M0	13
	T4N1M0	11
Tumor length		
	≦5 cm	20
	>5 cm	40
Occupied region		
	Iu	10
	Im	31
	Ei	19
Radiotherapy		
External irradiation only: 59.4-69.9 Gy (median: 61.5 Gy)		24
: 70.0-81.0 Gy (median: 74.2 Gy)		21
Combined with intraluminal brachytherapy: 62.6-104.4 Gy (median: 76.0 Gy)		15

線型は表在型5例，隆起型4例，潰瘍限局型15例，潰瘍浸潤型31例，びまん浸潤型5例であった．T分類はT1が3例，T2が5例，T3が30例，T4が22例で，N分類はN0が36例，N1が24例で，臨床病期はⅠ期3例，Ⅱ期22例，Ⅲ期35例(UICC，1987年)[6]であった．

2．治療方法

放射線治療は，外照射単独(45例，T1：1例，T2：1例，T3：26例，T4：17例)，または外照射と腔内照射との併用(15例，T1：2例，T2：4例，T3：4例，T4：5例)で行った．外照射には10MV X線を用いた．照射野は，食道造影上の腫瘍陰影の辺縁より頭尾方向におのおの少なくとも3cmの余裕をとり，おおむね2群リンパ節までを含むように設定した．線量は1回1.8～2.0Gy，5回/週の通常分割にて，前後対向二門で45～50.0Gy照射後，斜方向二門で脊髄を避けて，総線量59.4～81.0Gy(中央値69.0Gy)を照射した．腫瘍が大きい，あるいは腫瘍の反応が悪い症例には70Gy以上を照射した．腔内照射には，^{60}Co，^{192}Ir，または^{137}Csのガンマ線源を用いた高線量率照射を行った．腔内照射は，腫瘍が小さい，あるいは反応が良い症例で，患者の同意が得られた場合に適応し，46.0～92.4Gyの外照射に加え，粘膜下5mmを線量評価点として週1回6.0Gy，1～3回施行した．外照射との合計総線量は，62.6～104.4Gy(中央値76.0Gy)であった．N1症例での転移リンパ節への線量は，59.4～77.6Gy(中央値65.3Gy)であった．全症例の総線量の分布は，59.4Gy/33回/45日～104.4Gy/50回/141日(中央値70.0Gy/35回)で，TDF[7),8)]に換算すると92.5～149.7(中央値113.0)であった．

化学療法は，照射効果の増強を期待して，19例で放射線治療と同時併用した．7例では，Cisplatin(CDDP)と5-fluorouracil(5-FU)による二剤化学療法(CDDP 80mg/m^2：Day 1と，5-FU 800/m^2/24hr：Day 1～5持続静注)を併用し，3週ごとに1～2回施行した．12例では，CDDP 40mg/m^2(Day 1)を単剤で，3週ごとに1～2回投与した．

3．経過観察

食道病巣の評価には食道造影および食道内視鏡検査を用い，照射開始後4～5週目と照射終了1カ月後および3カ月後に，その後は3～6カ月ごとに検査を行った．食道外の転移・再発の検索には，鎖骨上窩・頸部の触診に加え，胸部単純X線写真，胸部および腹部CT，腹部超音波検査に基づいて判断した．これらの検査は多くの症例において，症状が出現した場合，またはいずれかの部位に再発が発見された場合に，総合的に実施した．鎖骨上窩・頸部リンパ節は，触診上直径1cm以上のものを転移陽性とみなした．

4．検討方法

再発の検討は初再発部位をもって行った．複数の部位の再発を2週間以内に発見した場合は，同時に複数部位に再発したものとみなした．食道病巣の照射効果判定は，照射終了後1カ月の時点で行った．照射終了後1カ月の時点で，食道粘膜は平滑となっているものの狭窄が残存していた場合は，3カ月の時点で再評価し，食道粘膜が平滑であった場合をもって消失と判定した．根治治療の観点から，消失した症例のみを局所制御例として扱い，消失に至らなかった症例は，照射初日から再発したものとして扱った．照射野の内・外にかかわらず食道に再発した場合を食道再発，リンパ節に再発した場合をリンパ節再発と定義した．その他の部位の再発として，血行性転移と播種性転移を含めた．

対象例の無再発生存率と初再発部位別の再発率を算出した．食道再発については，T分類，腫瘍長径，腔内照射の有無を説明変数としてCoxの比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行った．また，リンパ節再発については，N分類，線量，照射野との関係を検討した．生存期間，再発時期は放射線照射の初日から起算した．生存率，無再発生存率はKaplan-Meier法を用いて算出した．無再発生存率の有意差検定には，Log-rank検定を用いた．

結　果

1．再発様式

再発は51例(85.0%)に認めた．その内49例(96.1%)は24カ月以内に再発が診断された．初再発部位は，食道40例，リンパ節17例，肺1例，胸膜(播種)1例であった．8例では同時に食道とリンパ節，またはリンパ節と血行性転移の複

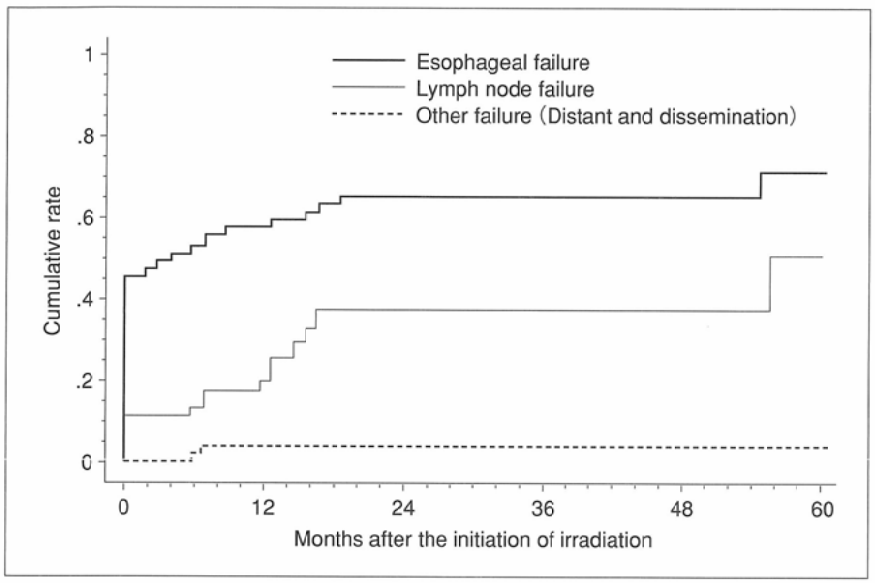

Fig. 1 Cumulative failure rates according to site of failure(n = 60).

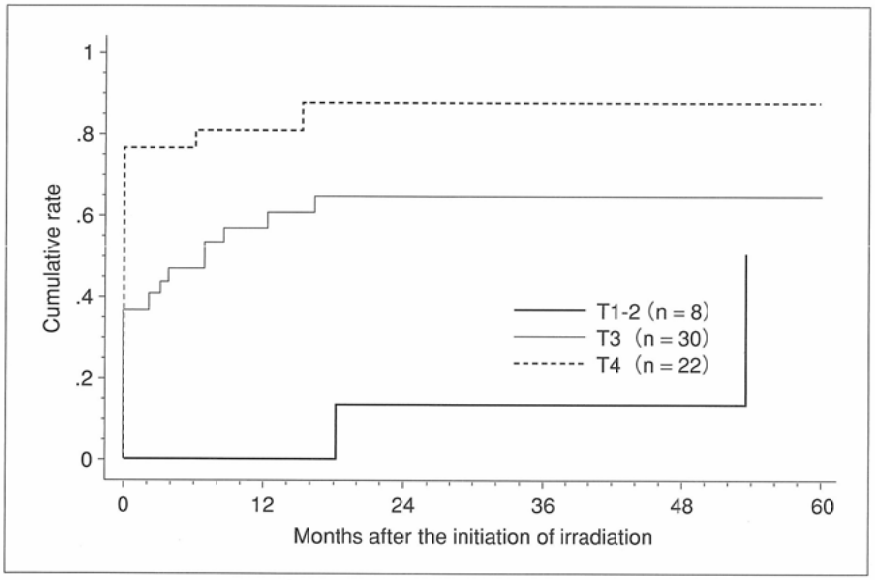

Fig. 2 Esophageal failure rates by T classification.

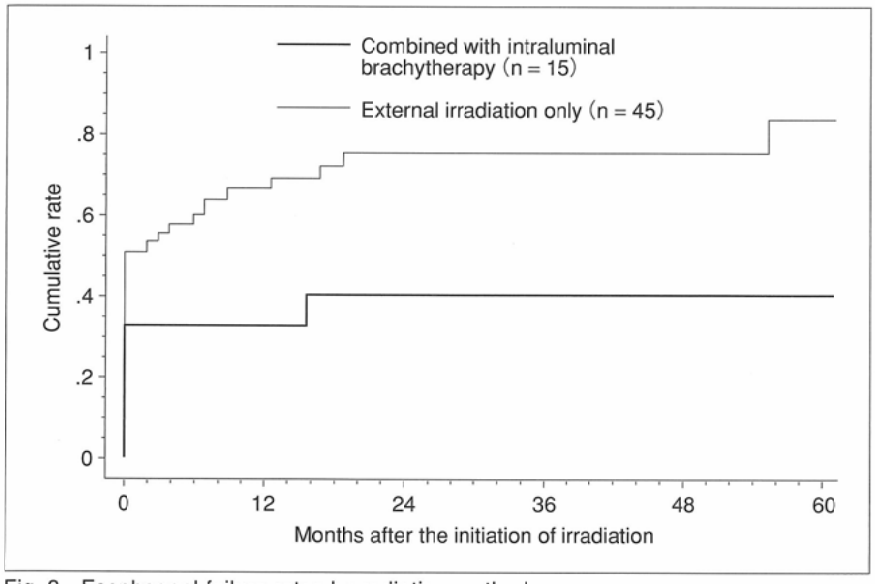

Fig. 3 Esophageal failure rates by radiation method.

数再発がみられた．この8例はすべてN1症例であった．再発部位別2年再発率は，食道66.5%，リンパ節36.9%，その他3.8%であった(Fig. 1)．

対象60例の粗生存率は1年52.4%，2年29.5%，5年21.7%であった．無再発生存率は1年33.3%，2年18.3%，5年9.8%であった．T分類別の無再発生存率は1年で，T1-2症例75.0%，T3症例33.3%，T4症例13.6%，2年で，T1-2症例75.0%，T3症例13.3%，T4症例4.5%であった．3群の間に有意差が認められた($p = 0.002$)．N分類別の無再発生存率は1年で，N0症例50.0%，N1症例12.5%，2年で，N0症例27.8%，N1症例4.2%で，両群間に有意差が認められた($p < 0.001$)．

化学療法併用別の無再発生存率は1年で，放射線治療単独症例31.7%，CDDP単剤併用症例25.0%，CDDP＋5-FU併用症例57.1%，2年ではおのおの14.6%，16.7%，42.9%であった．3群間に有意差は認められなかった($p = 0.24$)．

2．食道再発の解析

T分類別の食道再発率をFig. 2に示した．1年で，T1-2は0.0%，T3は56.7%，T4は81.8%，2年ではおのおの14.3%，64.7%，87.9%で，T因子が低い群は食道再発率が低かった(T1-2対T3：$p = 0.035$，T1-2対T4：$p = 0.001$，T3対T4：$p = 0.021$)．腫瘍長径別の食道再発率は，長径5cm以下が1年で35.0%，2年で46.0%に対し，5cm超では1年で70.2%，2年で76.8%と，5cm以下の食道再発率が低かった($p = 0.023$)．照射法別の食道再発率は(Fig. 3)，腔内照射併用群が1年で26.7%，2年で35.8%に対し，外照射単独群では1年で64.6%，2年で71.4%と，腔内照射併用群の食道再発率が低かった($p = 0.014$)．化学療法併用別の食道再発率は1年で放射線治療単独症例は58.5%，CDDP単剤併用症例は66.7%，CDDP＋5-FU併用症例は42.9%，2年でおのおの68.1%，66.7%，57.1%で，3群の間に有意差は認められなかった($p = 0.80$)．

食道再発(局所再発)との相関をT分類，腫瘍長径および照射法の3因子に

Table 2　Multivariate analysis of esophageal failure according to T classification, tumor length and method of irradiation (60 patients)

	No. of patients	Cox's proportional hazards model analysis		
		p-value	hazard ratio	95% confidence interval
T classification (UICC, 1987)				
T1-2	8	0.086	0.23	0.05-1.23
T3	30	0.046	0.51	0.26-0.99
T4	22		1	
Tumor length				
≤ 5 cm	20	0.516	0.77	0.35-1.70
> 5 cm	40		1	
Method of irradiation				
External irradiation only	45	0.144	2.00	0.79-5.09
Combined external irradiation and intraluminal brachytherapy	15		1	

ついて多変量解析にて検討し，結果をTable 2に示した．食道再発と有意な相関が認められたのはT分類のみであった($p = 0.046$)．T4群の再発ハザード値を１とすると，T1-2，T3群のそれらはおのおの0.23，0.51となった．照射法は独立因子でなかったが，これはT分類進行度にバイアスがかかっていたためであった．両群のT分類進行度の平均値は，腔内照射群の2.8に対し，外照射群は3.3であり，腔内照射群で有意にT1-2例が多かった($p = 0.0021$，Fisher's exact probability test)．

次に，照射野内外別の食道再発については，１年再発率は，照射野内：68.1%，照射野外：4.5%，２年再発率はおのおの77.2%，4.5%であった(Fig.4)．照射野外再発は，照射野内再発に比べて有意に再発率が低かった($p < 0.001$)．照射野外食道に再発したのは１例のみで，放射線治療終了１カ月後に出現した壁内転移であった．

3．リンパ節再発の解析

リンパ節再発をN因子別に検討すると，1年再発率はN0で10.3%，N1で33.6%，２年再発率はおのおの24.8%，62.1%であった(Fig. 5)．N0症例はN1症例に比べて有意に再発率が低かった($p = 0.004$)．化学療法併用別のリンパ節再発率は１年で放射線治療単独症例17.9%，CDDP単剤併用症例25.0%，CDDP＋5-FU併用症例0.0%，２年でおのおの38.8%，55.0%，0.0%であった．３群の間に有意差は認められなかった($p = 0.29$)．リンパ節再発と照射野との関係については，N0症例の再発はいずれも照射野外で，２年再発率は24.8%であった(Fig. 6)．N1症例の２年再発率は，照射野内：41.7%，照射野外：28.6%で，N0症例とは逆に，照射野内再発が有意に多い傾向を認めた($p < 0.0001$，Fisher's exact probability test)．

N0症例について照射野の適性を検討するため，リンパ節

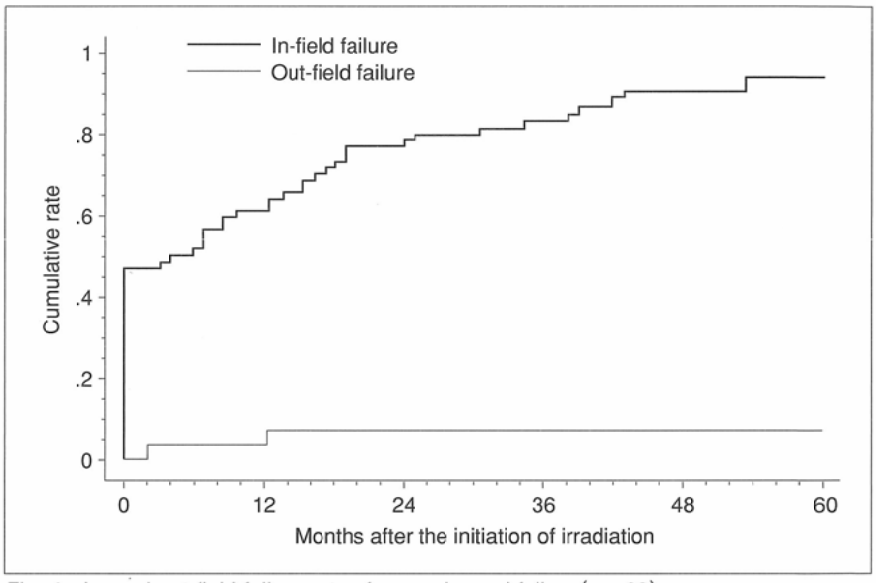

Fig. 4　In- and out-field failure rates for esophageal failure ($n = 60$).

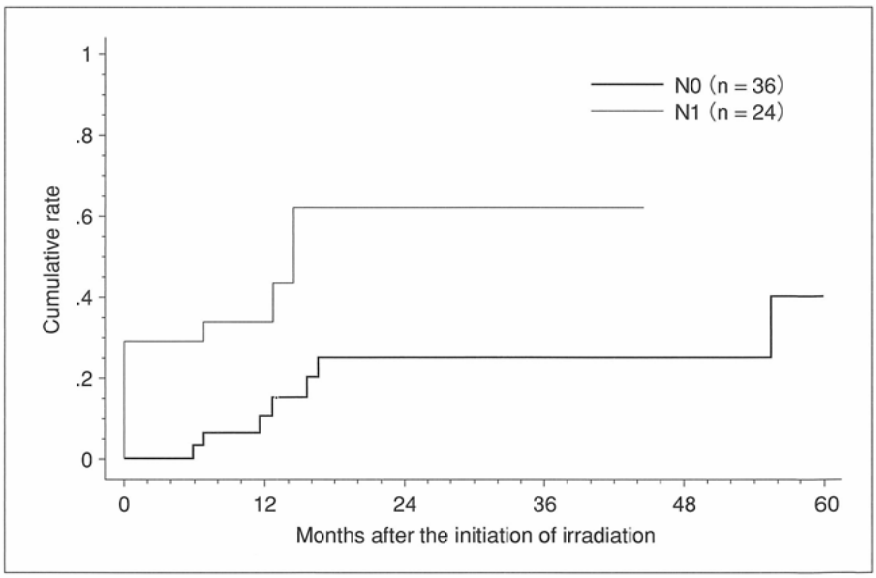

Fig. 5　Lymph node failure rates by N classification.

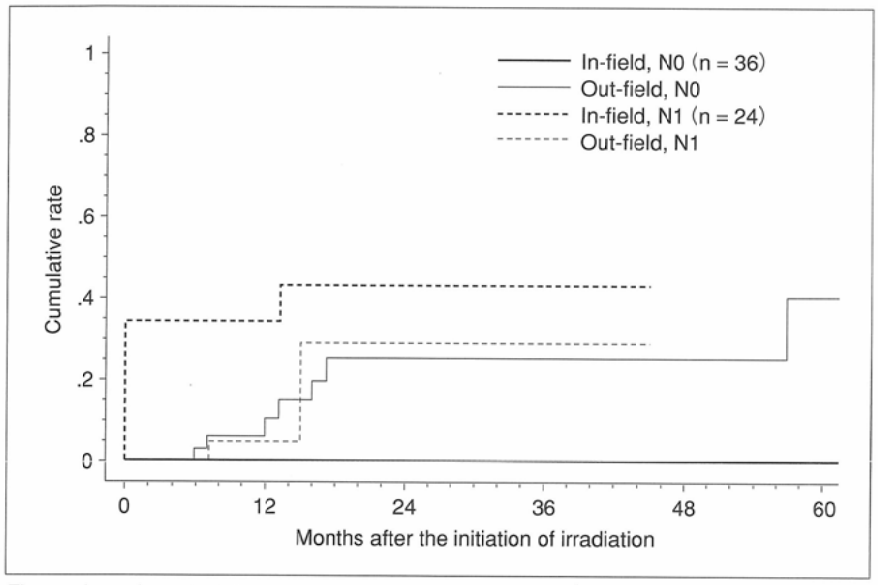

Fig. 6 Lymph node failure rates according to failure site (in- or out-field) and N classification.

の再発部位を検討した．N0症例(36例)のうち，リンパ節再発を認めた7例(19.4%)の再発部位は，No.104：3例，No.105：2例，No.106, 1, 3：1例，No.1：1例であった．原発巣の占居部位との関係をみると，Iu(4例)では0例(0%)，Im(20例)では4例(20%)，Ei(12例)では3例(25%)にリンパ節に再発を認めた．これらは，3例が2群リンパ節，3例が3群リンパ節，1例が4群リンパ節に相当した．

考　察

対象例60例の粗生存率は諸家の報告とほぼ同等であった[1)-4)]が，初再発部位が大多数(96.6%)において食道またはリンパ節であったことが明らかになった．再発時期は，食道再発では96.1%が，リンパ節では94.1%が，その他の再発では全症例が，24カ月以内に出現した．56カ月後の食道再発や，57カ月後のリンパ節再発がみられた症例もあったが，総じて2年無再発は治癒を判断する目安と考えられる．

食道再発率はT分類が進行した症例ほど高い傾向を認め，T4症例では有意に再発率が高かった．食道再発に関する多変量解析でも，T分類のみが有意な独立因子であった．単変量解析で有意差が認められた腔内照射の有無については，T分類の進行度が軽かった症例に適用したことによる交絡因子と考えられる．食道病巣の制御がまだ不十分なT4症例では，対症治療の適用においても，食道病巣自体に対する治療効果の強化が求められる．食道再発に関する照射野の妥当性については，照射野外の食道再発は1例のみであったことから，現状の照射野でも大きな不都合はないと考えられる．ただし，治療前の正確な病巣進展診断が必須条件である．

食道病巣制御率の改善を期待する新たな放射線治療方法として，腔内照射法[9)]，陽子線照射法[10)]，多分割照射法[11)]が報告されている．腔内照射法は食道への線量集中性を高める照射法の一つであるが，Hareyamaらは，食道癌161例に外照射(55.0Gy/22回～60.0Gy/30回)に加えて腔内照射(粘膜表面を線量評価点として，週1回4.0～10.0Gy，1～3回)を適用し，31.7%の5年局所制御率を報告している[9)]．われわれの腔内照射併用例15例でも，5年局所制御率は59.3%と，高い制御率が得られている．腔内照射法の適用には事前の食道狭窄の改善が必要であり，外照射に対する反応のよい症例がよい適応になるものと考えられる．陽子線照射法は，まだ限られた施設でしか適用できないが，陽子線の持つ特異な線量分布を利用して病巣への線量集中性を高める照射法である．陽子線治療が適応された19例では，70～87Gy(平均79.6Gy)の照射で，78.9%と高い局所制御率が報告されている[10)]．これらの良好な治療結果は，病巣に高線量が集中できれば放射線治療の成績はさらに向上し得ることを示唆している．一方，多分割照射法は放射線生物学の観点から照射効果を高めようとする照射法の一つである．Nishimuraらは，多分割照射(1.5Gy×2/日または2.0+1.2Gy/日，総線量56～95Gy)を適用した36例を，通常分割照射(1.8～2.0Gy×1/日，総線量50～77Gy)を施行した52例と比較し，2年制御率が，おのおの45%，15%と，多分割照射群で有意に向上したと報告している[11)]．多分割照射法と先の線量分布の改善による線量増加とを合わせれば，制御率はさらに向上する可能性があると考えられる．

今回の検討では，化学療法併用の有無による無再発生存率の有意差は認められなかったが，化学療法併用により生存率が向上したという報告は少なくない[12),13)]．Al-Sarrafら[13)]は192例のM0食道癌を対象として，外照射64Gy/37回/6.5週の単独療法群と外照射50Gy/25回/5週にCDDP + 5-FU (CDDP 75mg/m^2：Day 1と5-FU 1000/m^2/24hr：Day 1～4持続静注を3～4週ごとに4コース)の同時併用群で無作為比較試験を行い，2年無再発生存率は外照射単独群11%に対して，CDDP + 5-FU併用群36%であったと報告している($p < 0.001$)．われわれの症例でも，7例のみで施行したCDDP + 5-FU併用群では無再発生存率が高い傾向がうかがえた．化学療法の併用による，照射効果の増強ならびに無再発生存率の向上については，さらに症例を重ねて検討すべきであると考えられる．

リンパ節再発は，N1症例とN0症例ではその様式が異なっていた．N1症例では照射野外再発より照射野内再発が多く，食道病巣に対するのと同様に，治療効果の強化を図る必要があると考えられる．一方，N0症例では，専ら照射野外に再発がみられたことから，顕微鏡的レベルのリンパ節転移に対する45.0～50.0Gyの予防照射が有効であったこと

を示している．このことはまた，N0症例では，照射野を拡大することによってリンパ節再発を防止できることを示唆している．

N0症例で認められた再発部位のリンパ節を照射野に含めるには，鎖骨上窩リンパ節(No.104)から小彎リンパ節(No.3)までの広範な照射野を設定する必要がある．この場合，広範な照射野で安全に照射を完遂できるかどうかが問題となる．岡崎らは，全縦隔を含めて40～50Gy照射後，照射野を縮小して60～84Gyまで投与する照射方法を16例に施行し，全例で治療が完遂でき，放射線肺臓炎や，心障害，脊髄障害などの晩期障害も認めなかったと報告している[14]．しかし，岡崎らの照射野には腹部リンパ節や鎖骨上窩リンパ節は含まれていない．

一方，手術症例でみたリンパ節再発様式については，胸部食道癌根治切除症例370例中，臨床的に再発を認めた150例についての松原らの報告がある[15]．病理組織学的に郭清リンパ節中に転移を認めなかった群では，再発の62％が上縦隔・頸部リンパ節転移，21％が血行性転移であったが，頸部郭清を追加することにより，上縦隔・頸部への再発率を1/5に減少させることができたと報告している．また，加藤らも食道癌切除症例521例の再発様式を検討し，リンパ節再発は郭清範囲の拡大につれて減少したと報告している[16]．したがって，放射線治療においても，治癒が期待できるT1-3N0症例に対しては，広い照射野の設定がリンパ節再発を減少させるうえで重要であると考えられる．

ま と め

食道癌に根治的照射を施行した60例の初再発様式を検討した．85.0％の症例で再発を認めたが，再発時期は96.1％が2年以内，再発部位は，食道またはリンパ節が96.6％を占めた．食道再発はT分類の進行度が高いほど高率で，ことにT4症例に対する現状の放射線治療の効力不足が再認識された．リンパ節再発は，N1症例では2年再発率が照射野内で41.7％，照射野外で28.6％であったのに対し，N0症例では照射野外のみに24.8％の再発を認めた．N0症例では広範な照射野を設定することによりリンパ節再発を減少させ得ることが示唆された．

文　献

1) 西尾正道，森田皓三，山田哲也，他：食道癌M0症例の放射線治療成績の全国集計．日癌治誌　27：912–924，1992
2) De-Ren: Ten-year follow-up of esophageal cancer treated by radical radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 16: 329–334, 1989
3) Yamada S, Takai Y, Nemoto K, et al: Low-dose rate terecobalt therapy as a boost against esophageal carcinomas. Cancer 69: 1099–1103, 1992
4) 伊藤善之，森田皓三：食道癌の局所制御と深達度及び病巣の大きさとの関係について．日癌治誌　27：867–875，1995
5) 食道疾患研究会：食道癌取扱規約．第8版，1992，金原出版，東京
6) UICC: TNM classification of malignant tumours. 4th ed. 1987, Springer-Verlag, Berlin
7) Orton CG and Ellis F: A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy. Br J Radiol 46: 529–537, 1973
8) Orton CG: Time-dose factors (TDFs) in brachytherapy. Br J Radiol 47: 603–607, 1974
9) Hareyama M, Nishio M, Kgami Y, et al: Intracavitary brachytherapy combind with external-beam irradiation for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 24: 235–240, 1992
10) Tsujii T, Tsuji H, Inada T, et al: Clinical results of fractionated proton therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 25: 49–60, 1992
11) Nishimura Y, Ono K, Tsutsui K, et al: Esophageal cancer treated with radiotherapy: Impact of total treatment time and fractionation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 30: 1099–1105, 1994
12) Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med 326: 1593–1598, 1992
13) Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A et al: Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: An intergroup study. J Clin Oncol 15: 277–284, 1997
14) 岡崎　篤，篠崎　淳，前原忠行，他：進行性食道癌に対するFull Dose照射後の手術に関する臨床的研究．日癌治誌　27：866–875，1992
15) 松原敏樹：再発形式からみた胸部食道癌外科療法の問題点．日外会誌　89：1461–1464，1988
16) 加藤抱一，日月裕司，渡辺　寛：再発形式からみた胸部食道癌治療法の意義．日外会誌　89：1461–1464，1988