



Title	食道癌に対する放射線と制癌剤の併用療法
Author(s)	陣之内, 正史; 古賀, 健治; 西川, 清 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1983, 43(11), p. 1278-1283
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20625
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

食道癌に対する放射線と制癌剤の併用療法

宮崎医科大学放射線医学教室

陣之内正史 古賀 健治 西川 清
木原 康 楠原 敏幸 渡辺 克司

(昭和58年1月13日受付)

(昭和58年2月23日最終原稿受付)

Radiotherapy of Esophageal Cancer in Combination with Chemotherapy

S. Jinnouchi, K. Koga, K. Nishikawa, Y. Kihara,
T. Kusuhara and K. Watanabe

Department of Radiology, Miyazaki Medical College

Research Code No.: 605.5

Key Words: Esophageal cancer, Radiotherapy, Chemotherapy

The significance of combination of chemotherapy in radiotherapy for esophageal cancer was evaluated in 32 patients. They were irradiated routinely in 5 times a weeks with a fraction dose of 200 rad by 10MV-X-ray linear accelerator. Combined drugs consist of Bleomycin or Pepleomycin in two-third and 5FU or FT-207 in one-third.

There was statistically no significance between the results of radiation alone and combined chemotherapy, and the improvement of survival rate could not be obtained by combining chemotherapy. Some discussion on the causes of this unimprovement were made.

1. 緒 言

食道癌の放射線治療において、制癌剤の併用が有効なことは、術前照射例の局所の組織学的検索によって認められているが¹⁾、非手術症例については効果判定は難かしく、はっきりした結論が得られていないのが実状である^{2)~4)}。非手術症例において放射線と制癌剤を併用することにより制癌効果および延命効果が期待されるが²⁾⁴⁾、もし効果があるとすれば原発巣、リンパ節転移巣および遠隔転移巣のいずれに有効なのか、ということも未解決の問題である。

今回われわれは、制癌剤併用の効果をみるために、放射線単独症例と制癌剤併用症例の各々について生存率および死因分析を試み、その併用効果を検討したので報告する。

2. 対 象

昭和52年12月1日より昭和56年11月30日の4年間に宮崎医科大学附属病院放射線科にて放射線治療をおこなった食道癌のうち、5,000rad(50Gy)以上を照射しえた32症例を対象とした。その内訳は放射線単独例(以下単独群という)11例、制癌剤併用例(以下併用群という)21例である。性別、年齢別分類は男25例、女7例で、50歳代4例、60歳代4例、70歳代23例、80歳代1例である。組織不明者は3例で、扁平上皮癌28例、腺癌1例であった。

対象を部位別、X線所見別、病巣の長径別に分類し、その各々について治療法別とTDF値別の内訳をみたのがTable 1である。部位別では、Imが最も多く、Ce, Iu, Eiは同じ頻度であった。X線所見別ではラセン型が最も多く、次いで鋸歯型、

Table 1 X-ray findings of primary lesion and method of treatment

X-ray findings of primary lesion	No. of cases	Radiation alone			Rad. + Chemo.		
		TDF			TDF		
		≤99	100~119	120≤	≤99	100~119	120≤
Site	Ce	6		1		2	3
	Iu	7	2		1	2	1
	Im	13	3	1	1	3	2
	Ei	6		2		1	1
X-ray classification	Tumorous	5	1		1	1	2
	Serrated	6	1		1	3	1
	Spiral	17	2	2	2	3	4
	Funnelled	4	1	2		1	
Length	≤5 cm	11	2	2	1	3	3
	5~10 cm	16	1	2		1	6
	≥10 cm	5	2		1	1	1
Total	32	5	4	2	5	9	7

腫瘍型，ロート型の順であった。治療法別のラセン型とロート型の占める割合は，単独群約80% (9/11)，併用群約60% (12/21) と単独群に多くなっている。長径別では5~10cmの症例が最も多く，次いで5 cm以下，10cm以上の順であった。

尚，放射線治療開始時に既に遠隔転移を認めた症例は，単独群11例中1例(肋骨)，併用群21例中2例(仙骨，肝と肺)の計3例であった。単独群の1例はEi，ロート型，6 cmの症例で，併用群の2例は前者がIu，ラセン型，6.5cm，後者がIu~Im，ラセン型，10cmの症例であった。

TDF 値別の内訳は，単独群では99以下が最も多く，次いで100~119，120以上の順であった。併用群では100~119が最も多く，次いで120以上，99以下の順であった。

生存率は昭和58年5月31日現在でその予後を追跡し，相対生存率で算出した。予後判明率は100%であった。

3. 治療方法

放射線治療は東芝製ライナック (ML-15M III) の10MVX線を用いておこなった。照射線量は1回200rad (2Gy)，週5回を原則としたが，全身状態に応じて週3回の隔日照射例，また1回線量が150rad (1.5Gy)の症例もある。照射野は第3次リンパ節までを含めることを原則とし，下方は腹腔リンパ節，上方は鎖骨上窩リンパ節を照射した。3,000~4,000rad (30~40Gy)の照射以後は原発巣

の照射のみに限定し，腫瘍断端より上下3cmまで照射野を絞った。吸収線量の計算に際して肺の補正に関しては前後対向2門照射の場合はおこなわなかったが，360°回転照射，3門照射，振り照射など照射野が肺野に入る場合は10%の補正をおこなった。

併用群においてはプレオマイシン30~150mgを投与したのが10例，ベブレオマイシン50~70mg投与群3例，5FU 8,400~9,000mgの投与群2例，フトラフル2,000~60,000mgの投与群6例である。いずれも，照射期間中に同時併用した。

4. 結果

1) 平均生存月数，中間生存月数とTDF値，治療法との関係

治療法別およびTDF値別に生存月数を算出し，その予後を調べた結果がTable 2である。TDF値別ではTDF 100~119が平均生存月数13.8と最も良い成績を示した。治療法も考慮すると単独群で10カ月，併用群で15.6カ月と併用群が

Table 2 Mean survival months

TDF	Rad. alone	Rad. + Chemo.	Total
74-99	8 (4)	7 (5)	7.5 (4.5)
100-119	10 (9.5)	15.6 (13)*	13.8 (13)
120-148	11.5 (11.5)	8.4 (8)	9.2 (8)

(): Median survival months

* 0.1<P<0.15

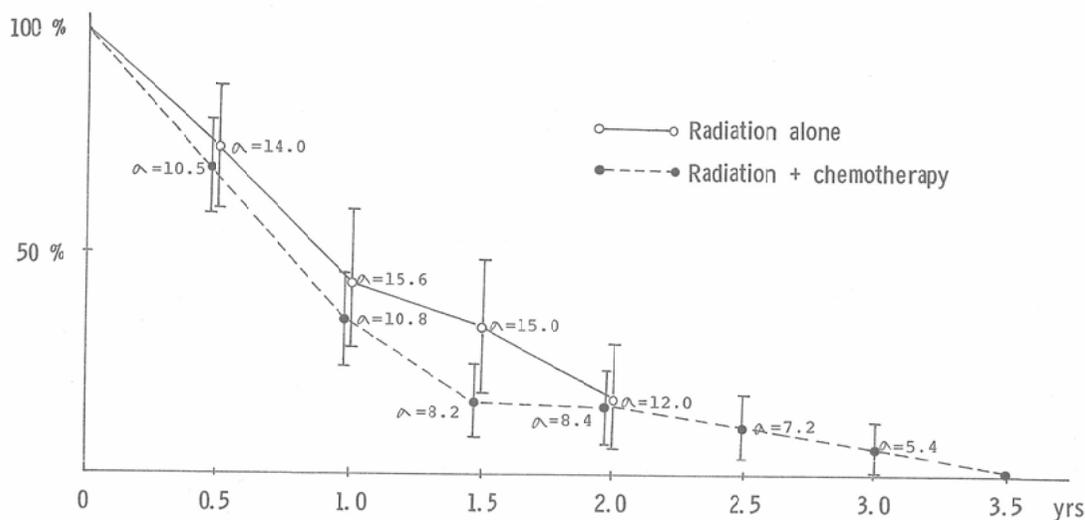


Fig. 1 Relative survival rate according to method of treatment

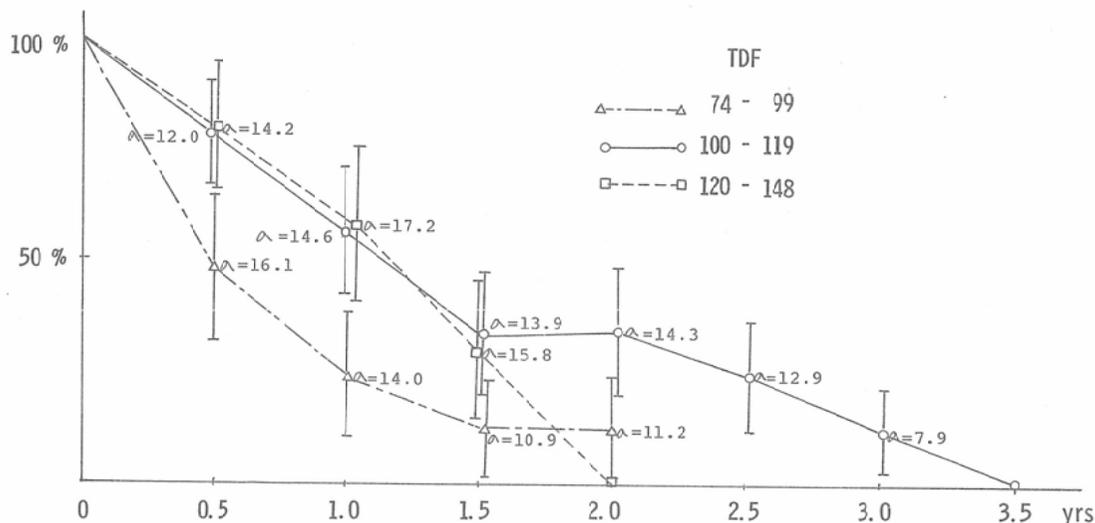


Fig. 2 Relative survival rate according to TDF values

良い成績を示した。しかし、中間生存月数について、PetoらのP-value longrank法を用いる χ^2 検定を行なったところ、最も差のみられるTDF 74~99とTDF 100~119の併用群の間でも $0.1 < p < 0.15$ の有意差しか認められず、他の群の間では $p < 0.15$ の統計学的有意差は得られなかった。

2) 治療法別生存率

単独群と併用群の両者について、その生存率を求めるとFig. 1のごとくである。各生存期間の縦幅は標準誤差を示したものである。2年以内では、

やや単独群の生存率が良いようであるが、 $p < 0.05$ の有意差はない。2年以後については単独群の観察期間が不足し、算出不能であった。

3) TDF 値別生存率

TDF 値別に生存率を求めた結果をFig. 2に示す。1.5年までは、TDF 120~148とTDF 100~119の群で差がみられないが、1.5年以後になるとTDF 100~119が最も予後が良いようである。ただし $p < 0.05$ の統計学的有意差はいずれの群間にも得られなかった。

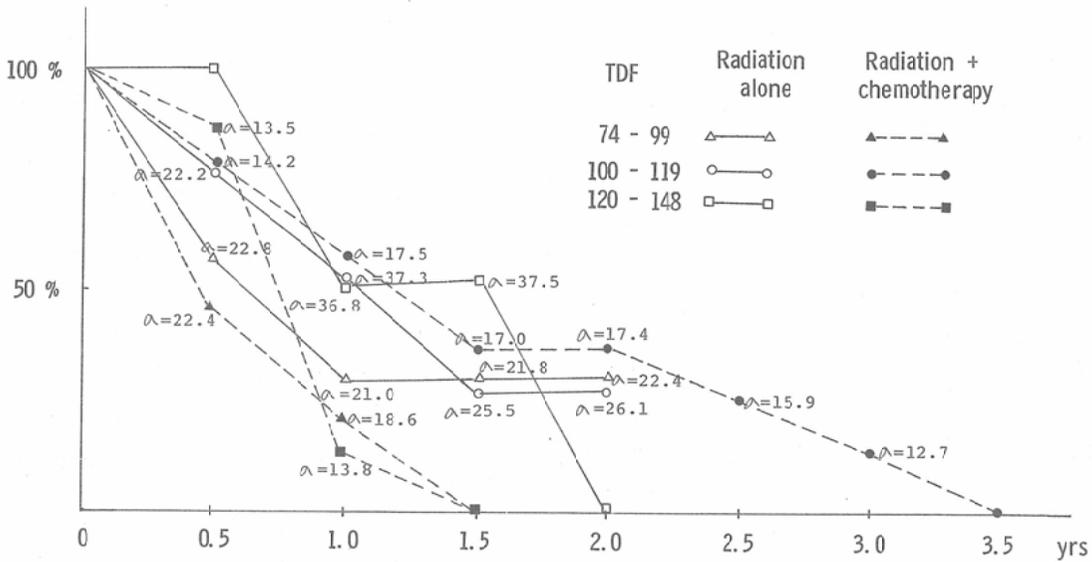


Fig. 3 Relative survival rate according to both TDF values and method of treatment

Table 3 Cause of death in relation to TDF values and method of treatment

	TDF	No. of cases	Cause of death			
			Primary	Metastasis	Others	Unknown
Rad. alone	74-99	3	2 (67)			1 (33)
	100-119	3	3 (100)			
	120-148	2	2 (100)			
	Subtotal	8	7 (87)			1 (13)
Rad. + Chemo.	74-99	5	1 (20)	3 (60)	1 (20)	
	100-119	9	5 (56)	1 (11)	1 (11)	2 (22)
	120-148	7	6 (86)		1 (14)	
	Subtotal	21	12 (57)	4 (19)	3 (14)	2 (10)
Total	29	19 (66)	4 (14)	3 (10)	3 (10)	

(): %

4) 治療法および TDF 値別生存率

治療法と TDF 値との両者を考慮した生存率を Fig. 3 に示す。1.5年までは単独群の TDF 120~148群と、併用群の TDF 100~119の群の生存率が良く、両者には余り差がみられないが、1.5年以後になると併用群の方が生存率が良いようである。併用群では TDF 74~99と TDF 120~148の群が予後が悪く、同じ TDF 値で単独群より悪い結果となっている。ただし、いずれの群間にも p<0.05の統計学的有意差は得られなかった。

5) 死因分析と治療法および TDF 値との関係

32例中死亡した症例は29例であった。その死因

を原発死、転移死、他病死、不明の4群に分け、治療法および TDF 値別に分類した結果を Table 3 に示す。原発死の中には再発、穿孔、出血、えん下性肺炎など、原発巣の局所コントロールの失敗に起因するものをすべて含んでいる。転移死は脳1例、腹腔内播種1例、肺と肝1例、肝1例の計4例で、いずれも併用群にみられた。併用群で照射時既に仙骨転移が認められた症例は、骨転移も進行していたが、直接死因は原発巣の再発によるものであった。従ってこの4例の内訳は、肺と肝に転移のあった1例と照射時遠隔転移を認めなかった3例である。単独群で照射時既に骨転

移を認めた症例は、骨転移の増悪も認められたが、死因は再発によるものであった。他病死は心不全、ペブレオ肺臓炎、肝硬変が各々1例であった。

転移死をTDF値別にみると、TDF 100～119の群よりTDF 99以下の群に多くなっている。原発死はTDF値が高くなれば、いずれの治療法でも増えてきている。

5. 考 案

食道癌の放射線治療に制癌剤を併用することの有効性を評価するためには、厳密な病期分類をおこない、それぞれの病期の症例に対して放射線単独の治療をした場合と、制癌剤を併用した場合の2群に分けて、randomized clinical trialをしなければならない。そのためには、かなりの症例が必要である。われわれの対象としたのは、わずかに32症例であり、このような厳密な検討はできなかったが、制癌剤を併用することの有効性について、現時点で一応の評価をしたくて調査をおこなった。

病期分類としてのTNM分類は非観血的治療である放射線治療の患者では困難な場合が多く、特に、N因子の評価が困難である。そのため、食道癌取扱規約によるX線分類を臨床病期分類の指標として利用した。すなわち、原発巣の長さに応じて、リンパ節転移の頻度も高くなり、腫瘤型、鋸歯型、ラセン型、ロート型の順に病巣の深達度も高くなることが予想される。われわれの対象とした症例はX線型ではラセン型、ロート型が32例中21例を占め、また、病巣の長径が5cm以上であるものが32例中21例を占めており、この点からもほとんどの症例は進行例で、うち3例は照射時既に遠隔転移を認めた症例であった。

制癌剤の併用については、厳密な振分けは起こっておらず、使用した薬剤もプレオマイシン、ペブレオマイシン、5-Fu、フトラフルと多彩である。しかし、併用群が32例中21例と大部分を占めており、明らかな遠隔転移を有した症例のみに制癌剤を使用した訳ではなく、扁平上皮癌と腺癌とで使用薬剤を区別した訳ではない。従って、意図的なrandomized trialではないが、結果的にはある程度randomizedされた対象になっていると

思われる。

さて、食道癌の放射線治療における至適線量、時間関係については、NSDn 1,500～1,900ret⁶⁾、TDF 100～130⁷⁾とされているが、これらは放射線単独症例の場合であり、制癌剤を併用した場合については不明である。われわれの結果は、TDF値からみる限りでは、単独群、併用群ともに、これらの数値と同じ値である。TDF値に関しては、TDF 100～119の群が比較的生存率が高かったが、統計学的に有意差は認められなかった。

制癌剤の併用により、局所の癌細胞に対しては、相乗効果を示し、全身的にはリンパ節転移や遠隔転移を抑制することが出来るであろうか。浅川等²⁾、山田等⁴⁾は、制癌剤にプレオマイシンを使用し局所効果と延命効果を認めたが、遠隔転移に対してはその効果を認めていないようである。一方、清野等³⁾はプレオマイシンとの併用療法で、延命効果も得られなかったと報告している。われわれの用いた制癌剤はプレオマイシン以外に、5-Fu、フトラフルも38% (8/21) に含まれており、一概にはいえないが、単独群、併用群とも遠隔転移症例はほぼ同率であり、清野等の報告に近く併用効果を認め得なかったといえる。

死因分析からみた線量と制癌剤との併用効果では、TDF値が高くなるにつれ単独群、併用群ともに原発巣制御の失敗による死亡が増してきており、高線量照射が必ずしも良い結果を招来するとはいえないようである。遠隔転移死が4例あったが、いずれも併用群にみられ、そのうち3例は照射時遠隔転移を認めておらず、残りの1例は照射時既に肺と肝に転移を認めこのための遠隔転移死であった事を考えると、それらに対して制癌剤は無効であったといわざるを得ない。

食道癌の予後を悪くしている最も大きな原因は、その局所コントロールの失敗にあるといわれている⁸⁾。われわれの結果でも、全死亡の66%は原発死によるものであった。食道癌が再発をおこしやすい原因の一つとして、原発巣に残った低酸素癌細胞のためと考えられている。この遺残癌細胞をたたくために、boost therapyとして腔内照射⁹⁾やOERの小さい速中性子療法¹⁰⁾などが行なわれ

ている。また、reoxygenationを目的とした不均等分割照射法も一つの試みであろう。また最近では低酸素細胞を増感させるMisonidazolや温熱療法なども試みられてきている⁹⁾。一方、瘻孔形成や穿孔などの原因には、放射線により消滅した癌病巣部に正常組織が充分置換し得ない事もその一因といわれる。このためには癌病巣周囲の正常組織の回復を考慮した時間、線量関係で照射してみるのも一つの方法であり、加藤等⁵⁾、佐伯等⁶⁾も同様な指摘をしている。制癌剤との併用効果が期待されない以上、上記した種々の試みを積極的にこなしてみるべきであろう。

以上、制癌剤の併用効果について検討してみたが、制癌剤の併用が延命効果および遠隔転移に対しても有効であるとの結果は得られなかった。

6. 結 語

食道癌32例について、放射線単独療法と制癌剤併用群に分けて、生存率、死因分析の面から制癌剤の有効性について評価した。制癌剤の併用が延命効果および転移巣の抑制に有効であるという結論は得られなかった。

文 献

- 1) 田中敬正：術前照射を行なった食道癌組織学的研

究—とくにプレオマイシンの併用効果について—。日本医放会誌，33：723—730，1973

- 2) 浅川 洋，渡会二郎，松沢国彦，小和田浩一：食道癌に対する放射線治療とプレオマイシン。癌の臨床，22：162—165，1976
- 3) 清野邦弘，渡辺俊一，大畑武夫：食道癌の放射線治療成績(第1報)。日本医放会誌，33：293—299，1973
- 4) 山田章吾，浅川 洋，小和田浩一，石井正博：食道癌に対する放射線とプレオマイシンの併用療法—X線所見と予後—。癌の臨床，26：14—18，1980
- 5) 加藤敏郎，小池脩夫，新部英男，村上優子，松本満臣，戸部竜夫：食道癌の放射線治療成績について。第2報。再発と死因。日本医放会誌，35：321—327，1975
- 6) 佐伯祐志，小川史顕，田辺親男，田中紀元，伊藤秀源，西口弘恭，村上晃一：食道癌に対する放射線治療成績の検討。日本医放会誌，33：855—862，1973
- 7) 西尾正道，桜井智康，酒匂 健，斎藤明男，井林淳，浜田 稔，小柴隆藏，須崎一雄，晴山雅人：Ra腔内照射を併用した食道癌の放射線治療成績。癌の臨床，24：1099—1105，1978
- 8) 恒元 博：速中性子線治療の臨床評価。日本医放会誌，42：823—847，1982
- 9) 池田道雄：食道癌—放射線療法。治療，64：375—378，1982