

子宮癌術後照射における線量分割法別の治療成績

和田崎 晃一^{*1}, 影本 正之^{*2}, 広川 裕^{*2}, 柏戸 宏造^{*2},
赤木 由紀夫^{*2}, 勝田 静知^{*2} 本家 好文^{*3}

RESULTS OF POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY FOR UTERINE CANCER BY DIFFERENT DOSE-FRACTION SCHEDULES

Kouichi WADASAKI^{*1}, Masayuki KAGEMOTO^{*2}, Yutaka HIROKAWA^{*2}, Kozo
KASHIWADO^{*2}, Yukio AKAGI^{*2}, Shizutomo KATSUTA^{*2}, Yoshifumi HONKE^{*3}

(Received 8 May 1989, accepted 17 August 1989)

Abstract A retrospective study was carried out on 84 patients with uterine cancer (cervix, 72; corpus, 12) who were treated with radical surgery and postoperative whole pelvic radiotherapy between April 1975 and March 1983. The effects of fraction size and total dosage on local control rates and complication rates were analysed. These patients received one of three different dose-fraction schedules: in group I (41 patients), 50 Gy/25 fr/5 w; in group II (30 patients), 45 Gy/15 fr/5 w; group III (13 patients), 51 Gy/17 fr/6 w. Survival rates were almost same in all three groups and 5 year local control rates were more than 90% in all groups. As for complications, ileus developed in 9% in group I, 25% in group II and 67% in group III. Rectal injury developed in 3%, 4% and 50% in each group respectively. In conclusion, with a fraction size of 3 Gy, a total dose of 45 Gy or more is considered excessive for postoperative whole pelvic irradiation after radical surgery for uterine cancer.

Key words: Uterine cancer, Postoperative radiotherapy, Dose fractionation,
Late complication

はじめに

子宮頸癌の治療法はほぼ確立されており、我国では、I, II 期症例に対しては手術療法が治療の中心であり、必要に応じ術後照射が行われている¹⁾。広島大学においては、摘出標本にて頸管筋層へ深く腫瘍の浸潤した症例や旁結合組織浸潤の認められた症例、およびリンパ節転移陽性例に対し外部照射による術後照射を行い、腔断端に腫瘍組織の残存が疑われる場合には腔内照射を行っている²⁾。外部照射は、従来 1 回 2 Gy・週

5 回・計 50 Gy で行っていたが、1980 年より 1 回 3 Gy・週 3 回・計 45~51 Gy の方法を用いた。これは、照射機器等の都合による治療患者数の制限に対する対策として行ったもので、1 回 3 Gy・週 3 回・計 45 Gy の照射法は TDF が 83.2 で、1 回 2 Gy・週 5 回・計 50 Gy の 80.6 に近く、代用できる方法であると考えられた。しかしながら、最近の報告では、少分割照射の場合は通常分割照射と比較し、抗腫瘍効果や急性期の副作用が同等でも晩期障害の発生率が上昇することが指摘されている。実際に我々の施設におい

^{*1} 広島赤十字・原爆病院放射線科 (〒730 広島市中区千田町1丁目9-6)

Department of Radiology, Hiroshima Red Cross Hospital and Atomic-bomb Survivors Hospital, 1-9-6, Sendama-chi, Naka-ku, Hiroshima-shi Hiroshima 730, Japan.

^{*2} 広島大学医学部放射線医学教室 Department of Radiology, Hiroshima University School of Medicine.

^{*3} 広島総合病院放射線科 Department of Radiology, Hiroshima General Hospital.

でも、1回3 Gy・週3回照射法を用いた症例に晩期障害の多発する傾向が認められたため、1983年3月まで週3回照射法を中止した。この間に、週3回照射法で治療した症例は同様の方針で治療した子宮体癌症例も加え50例である。本稿では、これらの症例と1980年以前の5年間に週5回照射法で治療した症例との間で、腫瘍制御と障害発生について比較検討した。

対象・方法

1975年4月～1983年3月の8年間に広島大学放射線科において術後照射を行った症例は、子宮頸癌110例、子宮体癌23例である。これらの症例のうち線量分割法として、Group I: 1回2 Gy・週5回・計50 Gy, Group II: 1回3 Gy・週3回・計45 Gy, Group III: 1回3 Gy・週3回・計51 Gyの3つのいずれかの方法で治療した症例を対象とした。また、腔内照射を併用した症例、中央遮蔽を行った症例および旁大動脈領域への照射を行った症例は除外し、純粋に全骨盤照射を行った症例のみを検討対象とした。また、手術時明らかな腫瘍の残存を認めた症例も除外した。その結果、対象症例は、Group I 41例(頸癌38例、体癌3例) Group II 30例(頸癌25例、体癌5例)、Group III 13例(頸癌9例、体癌4例)、合計84例となった。生存例の経過観察期間は最短5年間である。年齢は25～69歳、平均年齢51.3歳で、病期別症例数および組織型別症例数をTable 1に示した。手術術式として単純子宮全摘術を行った症例は5例のみで、他の79例は広汎子宮全摘術または準広汎子宮全摘術を行い所属リンパ節を郭清した。リンパ節転移陽性例は79例中34例(43%)であった。放射線療法は、術後11～34日、平均17日後に開始し、Linac 8～10 MV X線または⁶⁰Coγ線で前後対向2門照射で行った。照射野は上縁を第5腰椎上縁、下縁を閉鎖孔正中中部とする16～18×16～18 cm²の大きさを標準とした。

結 果

1. 背景因子について

各Groupにおける年齢、病期、組織型、手術

術式別の症例数をTable 1に示した。平均年齢はGroup I 51.5歳、Group II 51.6歳、Group III 49.8歳であり、年齢分布には各Group間に差異を認めなかった。進行期については、Group Iに頸癌II期症例が多く、Group II, IIIでは体癌症例が多く含まれており、組織型についても、Group II, IIIにはGroup Iに比べ腺癌、腺扁平上皮癌が多く含まれていた。また、広汎子宮全摘術または準広汎子宮全摘術を行った症例でのリンパ節転移陽性率は、Group I 51% (20/39)、Group II 36% (10/28)、Group III 33% (4/12)とGroup Iのリンパ節転移陽性率が若干高率であった。

2. 予後と局所制御

各Group別の5年生存率は、Group I 78% Group II 80%、Group III 85%であり、頸癌例に限るとGroup I 82%、Group II 80%、Group III 78%であった。それぞれの死因をTable 2に示したが、原病死は全体で10例あり、その内4例が局所(骨盤内)再発、6例が遠隔転移によるものであった。遠隔転移、イレウスおよび他病で死亡した症例を除いて計算した5年局所(骨盤内)制御率は、全体ではGroup I 91%、Group II 96%、Group III 100%であり、頸癌例に限るとGroup I 91%、Group II 95%、Group III 100%であった。前述のように各Group間に病期やリンパ節転移陽性率に違いがあるため、治療成績はそのまま比較することはできないが、各Group間の予後には大きな差はなく5年局所制御率はいずれも90%以上であった。

3. 急性期障害

照射中に生じる急性期の副作用として、消化器症状および骨髄抑制について検討した。5日以上続く水様性の下痢を認めた症例は、Group I 20%、Group II 57%、Group III 38%でGroup Iに比べGroup II, IIIでは高頻度であった(Table 3)。持続性の嘔吐を認めた症例は、Group I 10%、Group II 23%、Group III 0%で著明な差は認められなかった。また、骨髄抑制についても各Group間に差異は認められなかった。

Table 1. Patients characteristics

	Group I (50 Gy/25 fr)	Group II (45 Gy/15 fr)	Group III (51 Gy/17 fr)	Total
No. of patients	41	30	13	84
Age				
~39	3	4	3	10
40~49	12	6	3	21
50~59	20	12	4	36
60~69	6	8	3	17
Mean age (Years)	51.5	51.6	49.8	51.3
Stage				
Cervical ca. I b	12	15	7	34
II a	8	2	0	10
II b	18	8	2	28
Corpus ca. I	1	4	3	8
II	2	1	1	4
Histology				
Squamous cell ca.	35	22	6	63
Adenocarcinoma	6	6	5	17
Adenosquamous cell ca.	0	2	2	4
Operation				
Simple hysterectomy	2	2	1	5
Radical or modified radical hysterectomy	39	28	12	79
(LN meta. positive)	20	10	4	34
(LN meta. negative)	19	18	8	45

Tabel 2. Prognosis and causes of death

	Group I (50 Gy/25 fr)	Group II (45 Gy/15 fr)	Group III (51 Gy/17 fr)
No. of patients	41 (38)	30 (25)	13 (9)
5-year survival rate	78% (82%)	80% (80%)	85% (78%)
5-year local control rate	91% (91%)	96% (95%)	100% (100%)
Causes of death			
Local failure	3 (3)	1 (1)	0 (0)
Distant metastasis	4 (2)	2 (1)	0 (0)
Ileus	1 (1)	2 (2)	1 (1)
Intercurrent disease	1 (1)	1 (1)	1 (1)
Total	9 (7)	6 (5)	2 (2)

(): patients of cervical ca.

Table 3. Complications

	Group I (50 Gy/25 fr)	Group II (45 Gy/15 fr)	Group III (51 Gy/17 fr)
No. of patients	41	30	13
Early reactions			
Diarrhea	8 (20%)	17 (57%)	5 (38%)
Vomiting	4 (10%)	7 (23%)	0 (0%)
WBC < 2,000/ μ l	7 (17%)	4 (13%)	3 (23%)
Hgb < 8.0 g/dl	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
PLT < 50,000/ μ l	1 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
No. of evaluable patients of late reactions	34	28	12
Late reactions			
Ileus (Grade 2)	2 (6%) □ 3 (9%)	4 (14%) □ 7 (25%)	2 (17%) □ 8 (67%)
Ileus (Grade 3)	1 (3%) □ 1 (3%)	3 (11%) □ 1 (4%)	6 (50%) □ 6 (50%)
Rectal injury (Grade 2)	1 (3%) □ 1 (3%)	1 (4%) □ 1 (4%)	6 (50%) □ 6 (50%)
Rectal injury (Grade 3)	0 (0%) □ 0 (0%)	0 (0%) □ 0 (0%)	0 (0%) □ 0 (0%)

4. 晩期障害

2年以内に腫瘍死または他病死した症例を除いた74例(Group I 34例, Group II 28例, Group III 12例)を対象に, 晩期障害のうち比較的頻度の高いイレウスおよび直腸障害について検討した。障害の程度を荒居らの方法⁹⁾と同様に分類し, 2度以上の障害の発生率を比較した。すなわち, 2度: 持続性の障害で内科的治療の必要なもの, 3度: 高度の障害で外科的治療を必要とするものとし, イレウスの3度の障害には腸管穿孔や死亡例も含めた。2度以上のイレウス発症例は, Group I 3例(9%), Group II 7例(25%), Group III 8例(67%)であった(Table 3)。Group IIIのイレウス発症率はGroup I, IIに比べ著明に高率であり, Group IIもGroup Iと比較すると発症率は高い傾向にあった。また, Group IIIでは発症例8例中6例が3度の障害であった。イレウスによる死亡例はGroup I 1例, Group II 2例, Group III 1例であった。直腸障害発症例は, Group I 1例(3%), Group II 1例(4%), Group III 6例(50%)で, いずれも2度の障害であった。直腸障害発症率もGroup IIIは, Group I, IIに比べ明らかに高率であった。

考 察

子宮頸癌の術後照射の適応は, 主として, 手術後に microscopic な腫瘍の残存が疑われる場合であり, 広島大学では前述の様な適応で実施し, 術後照射実施率はI期で約20%, II期で約80%である²⁾。術後照射例の生存率は, 施設により適応基準に若干の違いがあるため, そのまま比較することはできないが, 通常5年生存率で70~90%である^{4,5)}。初回再発部位としては, 骨盤内再発が多いとする報告⁶⁾や骨盤内再発と遠隔転移の頻度は同程度とする報告^{7,8)}があるが, 今回の検討では, 少数の体癌症例も含んでいるものの, 遠隔転移6例に対し骨盤内再発は4例のみであり, 骨盤内制御率は90%以上であった。このように子宮頸癌の術後照射の予後は良好であるので, 術後照射の適応の決定は慎重に行うべきであり, 治療による障害発生についても嚴重

な注意が必要である。特にリンパ節転移陰性例については陽性例に比べ予後良好であり, 術後照射の意義も疑問視されているのが現状である⁹⁾。

照射線量については, Fletcher¹⁰⁾によると50 Gyの照射により microscopic な残存腫瘍の90%は制御可能であるとされ, 通常50 Gy前後の線量が用いられている。しかし, Roswitら¹¹⁾によると45 Gyの照射で1~5%に小腸の潰瘍, 穿孔や閉塞が認められており, 術後照射の合併症として腸管障害は非常に重要な問題である。

急性期の副作用の主なものは下痢であり比較的高頻度に認められる。下痢は通常, 照射期間中に生じるものであり, その発生には総線量よりも1回線量の関与が大きく, 2 Gy・週5回法に比べ3 Gy・週3回法の症例に高頻度に生じた。しかし, いずれも一過性であり, 照射終了後回復した。一方, 術後照射の晩期障害には種々のものがあるが, その中で比較的頻度も高く治療を要することが多いイレウスと直腸障害について検討した。イレウスは, その原因として手術侵襲による腸管の癒着などの影響も関与しているが, 外科療法の必要となった症例では, 照射野内の腸管に壊死を始め広範囲に放射線による障害が認められることが通常である。直腸障害は, 放線線単独治療の場合に比べその頻度は低く, 外科的治療を要することはほとんどない。諸家の報告によると, 術後照射後における治療を要するイレウスおよび直腸障害の発生頻度は数%~10%程度である^{5,7,8)}。今回の検討では, イレウス発生率は, Group I 9%, Group II 25%, Group III 67%, 直腸障害発生率は, Group I 3%, Group II 4%, Group III 50%で, Group IIIにおける障害発生率は著明に高く, また, Group IIのイレウス発生率も許容限度を越えるものと思われた。各 Group ともに骨盤内制御率は90%以上と予後良好であることを考えると, Group II, Group IIIの様な1回3 Gy・週3回法での総線量45 Gy以上の照射は, 晩期障害よりみると, 過線量であると考えられる。

線量分割法別の効果関係については, Ortonら¹²⁾がEllisのNSD概念より導いたTDFが臨床上でも簡便であるためよく用いられている。

しかしながら、NSD や TDF の基礎となっているデータは皮膚の急性期反応であるため、他の臓器障害には TDF は適合せず、TDF が同等の場合少分割照射で治療した症例に晩期障害が多発したとする報告が多くみられる¹³⁻¹⁵⁾。今回の我々の経験でも、各 Group の TDF は Group I 80.6, Group II 83.2, Group III 94.2 で Group I と Group II の TDF 値は近いが、イレウス発生率は少分割の Group II の方が高率であった。TDF を皮膚以外の臓器にも適合させる方法として、臓器ごとに分割回数 (N) と全治療期間 (T) の指数の値を決定し¹⁶⁾、各臓器別の TDF 表の作成も試みられている¹⁷⁾。消化管では N の指数として 0.29, T の指数として 0.08 が用いられ、この場合、1 回 2 Gy・週 5 回・計 50 Gy での TDF は 109 で、1 回 3 Gy・週 3 回では総線量 42 Gy で TDF が 108 とほぼ等しい値となる。

線量分割法別の効果関係を解析する他の方法として、LQ モデルが最近用いられている^{18,19)}。このモデルを用いると、1 回 2 Gy・週 5 回・計 50 Gy と 1 回 3 Gy・週 3 回法で行った場合の総線量 D が同じ効果であるとする以下²⁰⁾の式が成立する。

$$D = \frac{-50}{\alpha/\beta + 3} + 50$$

腸管などの正常組織の晩期反応においては α/β は 3~5 (Gy) 程度であり、この場合 D は 42~43 Gy となり¹⁹⁾、前述の係数補正を行った TDF による結果と一致した。一方、腫瘍の α/β は組織の急性反応に近く扁平上皮癌の α/β は約 10 (Gy) であり、この場合 D は 46.2 Gy となる。従って、晩期障害について考慮した場合、LQ モデルによると、1 回 3 Gy の照射法では 1 回 2 Gy の方法に比べ治療可能比の低下は明らかである。以上の NSD-TDF や LQ モデルは臨床応用には限界があるとされているが²⁰⁾、1 回 3 Gy で障害を許容範囲内にするため総線量を 45 Gy 未満に下げる事は腫瘍制御の面において不十分な量となる可能性が高いものと思われる。従って、本稿の結果より、子宮癌のような予後の良好な疾患に対する照射法としては、1 回 3 Gy の照射法は不適當であると考えられる。現

在、当院においては、子宮癌術後例に対し 1 回 1.8~2.0 Gy の照射法を用いているが、1 回 1.8 Gy 未満の分割法の有用性の有無については明らかでなく、今後の研究の余地があるものと思われる。

稿を終わるにあたり、御指導、御校閲を賜りました広島大学医学部産科婦人科学教室藤原篤教授、同 勝部泰祐講師に深甚の謝意を表します。

文 献

- 1) 荒居竜雄, 赤沼篤夫, 池田道雄 他: 子宮頸癌の放射線治療基準. 癌の臨床 **30**: 496-500, 1984.
- 2) 本家好文, 斉藤知子, 影本正之 他: 子宮頸癌の術後照射に関する検討. 癌の臨床 **31**: 399-403, 1985.
- 3) 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.
- 4) 田中敬正, 小林昭智, 白石友邦 他: 術後照射を行った子宮頸癌のリンパ節転移と予後との関係. 日医放会誌 **41**: 228-234, 1981.
- 5) 竹川佳宏, 渡辺紀昭, 高麗文晶 他: 子宮頸癌の術後照射. 日医放会誌 **40**: 209-214, 1980.
- 6) Hogan W. M., Littman P., Griner L. et al.: Results of radiation therapy given after radical hysterectomy. *Cancer* **49**: 1278-1285, 1982.
- 7) 森田新六, 荒居竜雄, 栗栖 明: 子宮頸癌術後放射線治療の検討. 癌の臨床 **22**: 771-776, 1976.
- 8) Kim R. Y., Salter M. M., Weppelmann B. et al.: Analysis of treatment modalities and their failures in stage I B cancer of the cervix. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **15**: 831-835, 1988.
- 9) 平林光司: 子宮頸癌における術後照射のあり方について. 産科と婦人科 **44**: 901-904, 1977.
- 10) Fletcher G. H.: Clinical dose-response curves of human malignant epithelial tumours. *British J. Radiol.* **46**: 1-12, 1973.
- 11) Roswit B., Malsky S. J., Reid C. B.: Severe radiation injuries of the stomach, small intestine, colon and rectum. *Am. J. Roentgenol.* **114**: 460-475, 1972.
- 12) Orton C. G., Ellis F.: A simplification in use of the NSD concept in practical radiotherapy. *British J. Radiol.* **46**: 529-537, 1973.
- 13) Singh K.: Two regimes with the same TDF

- but differing morbidity used in the treatment of stage III carcinoma of the cervix. *British J. Radiol.* **51**: 357-362, 1978.
- 14) Overgaard M.: Spontaneous radiation-induced rib fractures in breast cancer patients treated with postmastectomy irradiation. *Acta Oncologica* **27**: 117-122, 1988.
 - 15) Cosset J. M., Amar H., Girinski T. *et al.*: Late toxicity of radiotherapy in Hodgkin's disease. *Acta Oncologica* **27**: 123-129, 1988.
 - 16) Cohen L., Greditor M.: Iso-effect tables for tolerance of irradiated normal human tissues. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **9**: 233-241, 1983.
 - 17) 高橋正治: 臨床応用のための TDF 表の修正. 放治システム研究 **4**: 123-130, 1987.
 - 18) Barendsen G. W.: Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **8**: 1981-1997, 1982.
 - 19) 岡田重文, 馬嶋秀行, 坂田耕一: 分割照射法の基礎医学, 癌・放射線療法. 癌の臨床別冊, 篠原出版. 1987, pp. 70-86.
 - 20) Ellis F.: Is NSD-TDF useful to radiotherapy?, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **11**: 1685-1697, 1985.

要旨: 1975 年 4 月～1983 年 3 月に広島大学放射線科において術後照射を行った子宮癌 84 例 (頸癌 72 例, 体癌 12 例) を線量分割法により, Group I: 1 回 2 Gy・週 5 回・計 50 Gy, Group II: 1 回 3 Gy・週 3 回・計 45 Gy, Group III: 1 回 3 Gy・週 3 回・計 51 Gy の 3 群に分け, 腫瘍制御と障害発生について比較した. 5 年生存率は Group I 78%, Group II 80%, Group III 85% で, 骨盤内制御率はいずれの群も 90% 以上であり, 腫瘍制御に関しては各群間に差は認められなかった. 障害発生率については, Group III ではイレウス 67%, 直腸障害 50% と非常に高率であり, また, Group II もイレウス発生率 25% と Group I の 9% に比べ高頻度であった. 以上の結果より, 子宮癌術後照射として, 1 回 3 Gy・週 3 回法では, 総線量 45 Gy 以上の照射は過線量であると考えられた.