

子宮頸癌の放射線治療成績 (低線量率腔内照射法による)

関根 広*¹, 渡辺 一*^{2,4}, 高山 誠*^{3,4}, 深草 駿一*⁴

RESULTS OF RADIOTHERAPY FOR CARCINOMA OF THE UTERINE CERVIX — USING LOW DOSE RATE INTRACAVITARY BRACHYTHERAPY

Hiroshi SEKINE*¹, Hajime WATANABE*^{2,4}, Makoto TAKAYAMA*^{3,4},
Shun-ichi FUKAKUSA*⁴

(Received 14 February 1990, accepted 12 April 1990)

Abstract From 1978 to 1987 at the Japanese Red Cross Medical Center, 87 patients of carcinoma of uterine cervix were treated with low dose rate intracavitary brachytherapy and 10MV photon beam therapy. The numbers of patients in stages 0, I, II, III and IV were 1, 10, 23, 53 and 0, respectively. The 5-year cumulative survival rates by clinical stages were: 88.9% for stage I, 84.4% for stage II, and 58.4% for stage III. Pelvic failures in stages I, II and III were 11.1% (1/9), 4.8% (1/21) and 34.0% (16/47), respectively. The overall incidence of distant metastasis was 11.1% (1/9) for stage I, 19.1% (4/21) for stage II and 29.8% (14/47) for stage III. Analysis of complications for 65 patients who could be adequately followed up, showed 27.7% more than grade 2 of NIRS (National Institute of Radiological Sciences) classification. According to the total TDF value for point A dose of intracavitary and external whole pelvic irradiation, values over 127.8 produced complications more than grade 2 for more than half of the patients. These results suggest that higher doses of irradiation should be delivered to patients with stage III, to improve local control rates, but this must be considered against increased complications.

Key words: Uterine cervical cancer, Radiotherapy, Low dose rate brachytherapy, Complication

はじめに

根治的放射線治療の対象となる癌の一つに子宮頸癌がある。原発巣の治療を意図した小線源による腔内照射と、所属リンパ節および傍結合組織の治療を意図した高エネルギーX線による外部照射を併用することにより、優れた治療成

績が得られるようになった。1910年代に、ストックホルムにおいて始められたラジウム小線源による腔内照射は、その後パリ、マンチェスター、わが国ではTAO式の開発により、treatment volumeとtarget volumeを一致させる治療技術としてほぼ確立されたと考えられる。外部照射についても同様であり、治療装置および

*¹ 日本赤十字社医療センター 放射線科 (〒150 東京都渋谷区広尾 4-1-22)

Department of Radiology, the Japanese Red Cross Medical Center, 4-1-22, Hiroo, Shibuya-ku, Tokyo 150, Japan.

*² 東京慈恵会医科大学青戸病院 放射線科 Department of Radiology, the Jikei University, School of Medicine, the Aoto Hospital.

*³ 杏林大学医学部 放射線科 Department of Radiology, Kyorin University, School of Medicine.

*⁴ 元 日本赤十字社医療センター 放射線科 Department of Radiology, the Japanese Red Cross Medical Center (former).

Table 1. Stage and Histology of Cervical Cancer of Uterus

Stage \ Patho	Sq. C. C.	Adeno.	Others	Total
0	1			1 (1.15%)
I	10			10 (11.5)
I a				
I b	10			
II	21	1	1	23 (26.4)
II a	2			
II b	19	1	1	
III	46	5	2	53 (60.9)
IIIa	2			
IIIb	44	5	2	
IV				0
Total	78 (89.7)	6 (6.9)	3 (3.4)	87 (100)

Sq. C. C.; Squamous cell carcinoma

Adeno.; Adenocarcinoma

Others; one spindle cell carcinoma, 2 unknown cancer

Table 2. Radiation therapy combined with external and intracavitary irradiation of carcinoma of uterine cervix (1978-1987 JRCMC)

Radiation Therapy Stage	External irradiation (Gy)			Intracavitary irradiation		External (Whole pelvis) (Gy) + Intracavitary point A dose (Gy)
	Whole pelvis	Center block	Total parametrial	Point A dose (Gy)	Radium dose (mgh)	
I	20.0±10.5	22.0±10.2	42.6±4.0	36.9±14.5/3 fr	4558±1235	54.9±15.7
II	26.8±7.6	21.5±10.8	50.1±5.0	32.2±7.0/3 fr	3892±745	59.0±12.9
III	31.9±13.7	17.1±14.2	51.5±9.0	32.0±9.5/3 fr	3883±1214	61.1±15.1

治療計画のためのコンピュータの性能の向上によるところが大きい。このような治療技術の向上と並行して、1968年に岩井により『子宮頸癌の治療について』¹⁾が発表され、さらに1984年に荒居らにより子宮頸癌の放射線治療基準が追加修正され発表された²⁾。

日赤医療センターでは、1977年より10 MV リニアックX線による放射線治療を開始した。1年後にはほぼ安定した臨床治療が可能になり、子宮頸癌の外部照射もリニアックによる治療に切り替えられた。その後約10年間に当センターで行われた、子宮頸癌の放射線単独治療による治療成績および晩期障害について検討したので報告する。

対象と方法

日赤医療センター放射線科において、1978年7月より1987年12月までに、放射線治療を行った子宮頸癌症例は147例であるが、このうち87例は放射線単独治療を施行している。この放射線単独治療症例について1989年12月での解析結果を報告する。

臨床病期別および組織分類別の症例数はTable 1に示す。病期0は1例のため解析より除外した。平均年齢はI期で58.6、II期で60.4、III期で60.6歳であった。外部照射は10 MV リニアックX線を用い、骨盤の大きさにより14×15～18×18 cmの前後対向2門で行った。中央遮蔽は3 cm幅で縦に抜いた。全骨盤照射で

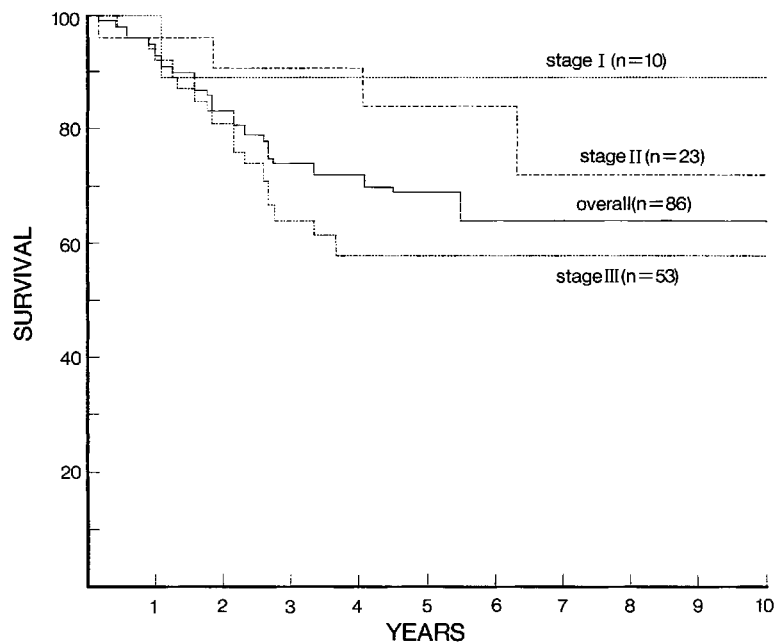


Fig. 1. Cumulative survival according to clinical stages.

の1回線量は1.8 Gyで行い、中央遮蔽挿入後は1.8~2.0 Gyで5回/週の照射を行った。腔内照射は、ラジウム 370 MBq (10 mCi) または 740 MBq (20 mCi) 管による TAO 式低線量率照射治療を行った。各病期ごとの外部照射と腔内照射の線量の平均を示す (Table 2)。外部照射の全骨盤照射線量と腔内照射の A 点線量の合計は、病期の進行につれて高く、腔内照射の A 点線量は病期の低いほど高くなっている。これは、病期の低いほど腔内照射を主体にした治療を施行しているためである。

生存率の推定は Kaplan-Meier 法により推定した。生存時間分布の比較は一般化 Wilcoxon 検定を用いて行った。有意差検定には、カイ 2 乗検定を用いた。

結 果

全症例での5年生存率は68%であった。臨床病期別では、I期の5年生存率は88%、II期の5年生存率は84%であり、III期の5年生存率は58%であった (Fig. 1)。生存時間分布の比較を行った結果、II期、III期の間には危険率10%で有

意差を認めた。

次に、無病生存率を検討した。全症例の5年無病生存率は62%であった。病期別では、I期は88%、II期は74%、III期は51%であった (Fig. 2)。I期、III期の間には10%の危険率で有意差を認め、II期、III期は5%の危険率で有意差を認めた。

Table 3 に病期別の再発部位を示す。観察期間は最短25ヶ月、最長126ヶ月、平均67.9ヶ月、標準偏差25.5ヶ月である。I期の1例は局所再発と同時に肺転移も認めた。I期では遠隔転移単独での再発は認めなかった。II期では1例が局所再発し、再治療を行ったが初発より6年で死亡した。4例 (19.1%) は遠隔転移単独の再発であり、3例は死亡した。III期では局所再発率がI、II期より有意に高く ($p=0.0056$)、16例 (34.0%) に局所再発を認めたが、この中で7例 (14.9%) は遠隔転移も伴っていた。約1/3が局所制御に失敗したことになる。一方、III期の遠隔転移は14例 (29.8%) に認められたが、II期と比較しても有意差を認めなかった ($p=0.35$)。

放射線治療後の晩期障害について検討した。直腸、S状結腸障害の平均障害発生期間は26ヶ

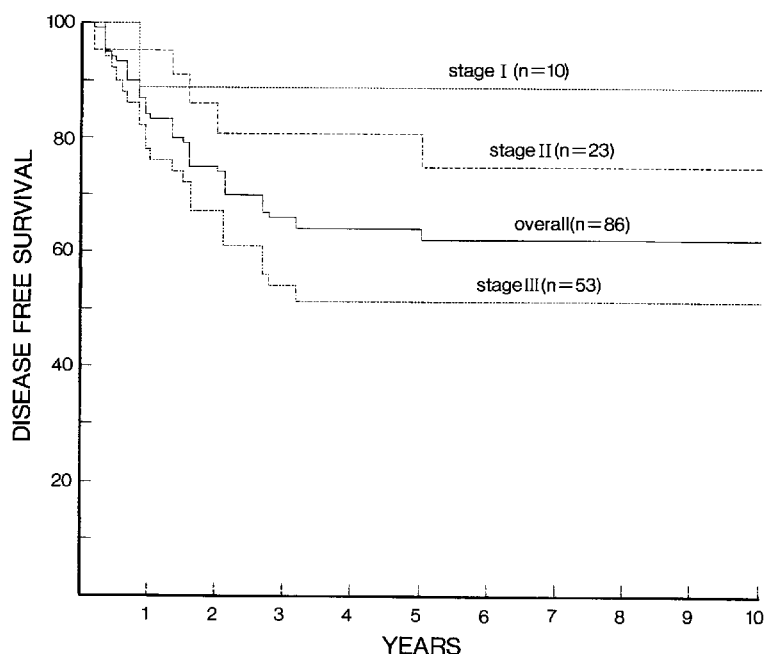


Fig. 2. Cumulative disease free survival according to clinical stages.

Table 3. Incidence of Tumor Recurrence

Stage	No. of cases	Pelvic	Pelvic & DM	DM only
I	9	0 (0%)	1 (11.1%)	0 (0%)
II	21	1 (4.8%)	0 (0%)	4 (19%)
III	47	9 (19.1%)	7 (14.9%)	7 (14.9%)

DM: distant metastases.

月であり、膀胱障害の平均発生期間は38ヶ月であった。放医研の森田・荒居の分類を参考にし、障害の程度を4度に分類した。放射線治療後に軽度の腸症状あるいは泌尿器症状があるが、特別な処置を必要としなかった場合1度、薬物療法を行い軽快した場合2度、外科的処置を必要とした場合3度、障害死4度とした。Table 4に示すように障害の認められなかった症例は52%であった。1度障害は20%、2度障害は25%、3度障害は3.0%あったが、4度障害は認めなかった。臨床病期別で比較すると、I期では治療を必要とした症例は8例中1例(12.5%)、

II期では20例中5例(25.0%)、III群では37例中12例(32.4%)と高率であった。次に照射線量と障害発生との検討を行った。照射線量は腔内照射のA点線量と外部照射全骨盤照射線量のTDF値の和で表した(Fig. 3)。障害発生数はTDF 100以上になると増加し、TDF 120を越えると18例中11例(61%)が2度以上の障害を示した。

腔内照射において線量の標準配置が可能であったかどうかで、再発および障害の発生を検討した(Table 5)。71例が評価可能であった。標準配置のできた症例は49例あり、A点線量は 34.9 ± 9.5 Gy (外部照射の全骨盤照射との合計線量は 62.0 ± 13.7 Gy)であった。標準配置できなかった症例は22例であり、A点線量は 31.4 ± 9.7 Gy (全骨盤照射との合計は 59.5 ± 17.8 Gy)であった。A点線量には有意差を認めなかった。局所制御率に関しては、標準配置できた症例ほど高かった($p=0.062$)。いっぽう2度以上の障害発生でみた場合、標準配置の可否による有意差は認めなかった($P=0.74$)。

また、傍結合織への総線量が多くなるに従って腸障害が増加すると考えられるが、50 Gy以

Table 4. Incidence of complications by stage

Grade [†] Stage	0 [‡]	1	2	3	4	Total
I	3	4	1	0	0	8
II	10	5	5	0	0	20
III	21	4	10	2	0	37
Total	34	13	16	2	0	65
%	52.3	20.0	24.6	3.0	0	100
		47.7				
		27.7				

[†]: Grade of complication
[‡]: No complication

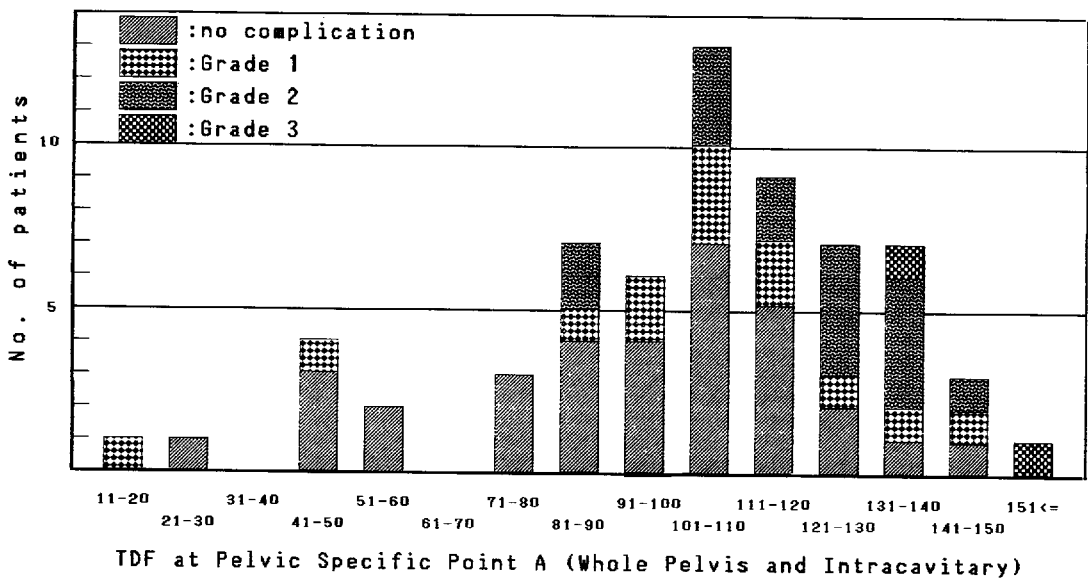


Fig. 3. Incidence of complications according to TDF at point A by external whole pelvis and intracavitary irradiation.

Table 5. Radiation therapy results and position of intracavitary applicators (1978-1987 JRCMS)

Quality of insertion	Grade of complication	0 [†] , 1	2 ≤	
	pelvic recurrence	- +	- +	+ [‡]
	Adequate (n=49)	29 3	12 2	3
	Inadequate (n=22)	11 3	3 2	3

0[†]: no complication.

+[‡]: died within 2 years without complication.

上(最大値 60 Gy)の追跡可能な外照射施行例が 42 例あり, 2 度以上障害は 38.1%(16/42)であった。50 Gy 未満での障害発生率(2 度以上)13.0%(3/23)よりやや高い傾向を認めた(p=0.033)。

考 案

我が国の子宮頸癌に対する放射線単独による治療成績は, 欧米に比べても優れており, 放医研の治療成績では, 5 年生存率は 1961 年から 1968 年まで低線量率腔内照射で行った結果, I, II, III 期はそれぞれ 86.7%, 70.4%, 48.0%で

あり、1975年から1984年までの高線量率腔内照射での治療の場合、同様に約90%、70%、55%と報告している^{3,4)}。この結果からは高線量率での治療成績が良好のようであるが、年代が新しくなるにしたがい治療技術が向上したことと、診断能の進歩により正確な病期分類が得られるようになったためと説明している。我々の解析でも高線量率の治療成績と同程度の生存率である。

外部照射と腔内照射の線量配分は、Table 2に示したとおりであるが、I期でも全骨盤照射を10例中8例に行った。1984年に荒居らの発表した子宮頸癌の放射線治療基準²⁾では、I期での骨盤照射は中央遮蔽を用いるように指導している。しかしながら、1968年に岩井が発表した治療基準⁹⁾ではI期での外部照射については明確に述べられていなかった。

Hambergerらは、IA, IBに対して、腔内照射単独で治療した結果、局所再発例はなく、傍結合織再発もIAでは認められず、IB(腫瘍容積小)ではわずか4%であったと報告している。ところが、高リスクのためやむなく腔内照射だけ行ったIB(腫瘍容積大)では17%の傍結合織再発を認めており⁹⁾、IB(腫瘍容積大)以上での外部照射の必要性が示唆される。一方、PerezはIB, IIA期に対して1000-2000 cGyの全骨盤照射を行い、さらに中央遮蔽を用い4000-5000 cGyまで照射し、腔内照射は6000-7500 mgh投与している⁸⁾。これによって、IB, IIA期の生存率は手術併用とまったく有意差がなく、それぞれ5年生存率は85%、および73%であり、骨盤内再発率はIB, IIA期とも約1割であると報告している。我々の成績では、I, II期の骨盤内再発は6.7% (2/30) で低率であるが、III期になると34% (16/47) に増加し、局所制御の難しさを示唆する結果である。従って、I, II期では従来の治療方針で局所制御は得られるが、III期では局所制御を高める努力が是非必要であろう。このように局所制御に対する腔内照射の重要性は、IA, IB(腫瘍容積小)期に対し、腔内照射単独で100%に近い局所制御に成功しているHambergerらにより示されたとおり

である⁹⁾。腔内照射においてはアプリケーションの位置、つまり荒居らの提唱している放射線治療基準²⁾に従って、タンデムおよびオボイドを配置できたかどうか、局所再発や障害発生に対し重要な因子であると考えられる。Perezらの経験でも満足のいく線源配置のとれた症例では、そうでない症例に比べ、明らかに再発率は低かったと報告している⁷⁾。同様に我々の施設でも、標準線源配置が得られた症例の局所再発率は低く抑えられている。これは、treatment volumeがtarget volumeをきちんと包含し、しかもそのtreatment volume内にcold spotを生じないためであろう。しかしながら晩期障害に関しては、標準線源配置が得られても、得られなくても障害発生率は変わらなかった。Perezらも同様の報告をしている⁸⁾。彼らはアプリケーションを満足に挿入できない症例では、腔内照射による線量が控えめになる場合が多いためであろうと説明しているが、我々の検討では、腔内照射のA点線量には有意差がなく、外部照射と組み合わせた線量が障害に関しては重要であると考えられる。

荒居らの報告では、直腸障害の発生時期は6ヶ月から2年が71%、膀胱障害の発生時期は2年前後が79.3%と述べている⁹⁾。Perezらは、直腸、S状結腸のKottmeier 2度以上の障害発生時期は30ヶ月以内が80%、膀胱障害の発生時期は48ヶ月以内が80%と述べている。さらに、3度の障害の出現は、2度の障害より半年ほど早く出現するとも述べている⁸⁾。

放射線治療の臨床で用いる等効果関係を、線量、分割、時間の関係式で表したのが、EllisのNSDの概念であり、OrtonのTDFの概念であった。本来、正常組織の等効果反応として皮膚の急性反応を指標にして解析した結果である。しかしながら、多くの臨床例を解析し、扁平上皮癌の5年治癒に対する線量時間関係が、皮膚の急性反応と同様の関係になることを1960年にCohenが示唆した¹⁰⁾。TDFは異なった線量率で行われる外部照射と腔内照射の線量評価を、TDF値を加算することで可能にした¹¹⁾。このTDFの関係式を皮膚以外の組織の晩期障

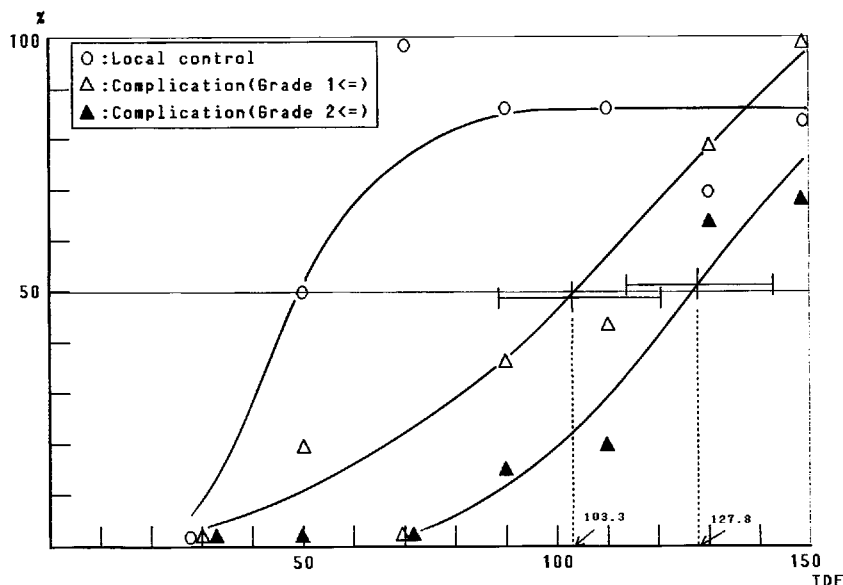


Fig. 4. Tumor local control curve and complication curves against TDF of intracavitary therapy and external whole pelvis irradiation.

害にそのまま適応して良いものか疑問の余地は残るが、森田らは、A点での外部照射線量と腔内照射線量のTDF値の和より、TDFで120以上の照射により2度以上の強い障害の起こる割合が過半数を占めるので極力避けなければならないと述べている¹²⁾。また、山梨は二軸振子法による外部照射を主体にして、時に腔内照射を追加した治療例を解析した結果、2度以上の障害を50%引き起こす線量のTDFは134(95%信頼限界: 124.4~136.5)であると報告している¹³⁾。障害発生率と局所制御率とを、TDFを横軸にとりプロットしたものがFig. 4である。局所制御率はTDF 90付近からプラトーに達し、線量を上げてても制御率は上昇しない。一方、累積障害発生率のプロビット曲線を求め¹⁴⁾、障害発生線量のTDF値を推定したところ、1度以上障害の50%発生推定値はTDF 103.3(95%信頼限界: 88.5~120.5)であり、治療の必要となった2度以上障害の50%発生推定値はTDF 127.8(95%信頼限界: 114.1~143.2)となり、治療方法は異なるものの森田、山梨らと類似した値となった。

結 論

子宮頸癌の放射線治療基準に準じて外部照射と腔内照射で治療を行う場合、病期の低い症例は高い治癒率が得られるが、病期の高い症例は局所制御困難な症例が多い。局所再発率を下げるためには、可能な限り腔内照射の標準線源配置が得られるように工夫することが望ましい。

また、障害発生率を減らすためにも、病期の低い症例ではTDFを125以下に抑えることが望ましい。傍結合織への追加照射は、残存腫瘍の存在が疑われる進行例では必要となるが、照射野面積や1回線量等を個別に検討した上で慎重に施行すべきと考えられる。

謝辞: 本研究をまとめるに当たり、大半の症例の診療を兼任していただいた、日赤医療センター婦人科部長 御園生 義良博士に深謝いたします。

文 献

- 1) 岩井正二: 子宮頸癌治療の基準について, 癌の臨床 14: 545-552, 1968.

- 2) 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.
- 3) 荒居竜雄, 森田新六: 子宮頸癌の治療の実際とその成績. 癌の臨床別集, 密封小線源治療—腔内・組織内照射法の実例—. 重松 康編, 第一版: 254-270, 1980.
- 4) 荒居竜雄: 子宮頸癌放射線治療における臨床面からみた適応条件について—ラルス・オブティマイゼーション研究会. モノグラフ No. 1, 1988.
- 5) Hamberger, A. D., Fletcher, G. H., Wharton, J. T.: Results of treatment of early stage I carcinoma of the uterine cervix with intracavitary radium alone. *Cancer* **41**: 980-985, 1978.
- 6) Perez, C. A., Breaux, S., Askin, F. *et al.*: Irradiation alone or in combination with surgery in stage I B and II A carcinoma of the uterine cervix. A nonrandomized comparison. *Cancer* **43**: 1062-1072, 1979.
- 7) Perez, C. A., Breaux, S., Madoc-Jones, H. *et al.*: Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of uterine cervix. I. Analysis of tumor recurrence. *Cancer* **51**: 1393-1402, 1983.
- 8) Perez, C. A., Breaux, S., Bedwinek, J. M. *et al.*: Radiation therapy alone in the treatment of carcinoma of the uterine cervix. II. Analysis of complications. *Cancer* **54**: 235-246, 1984.
- 9) 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.
- 10) Cohen, L.: Ph. D. Thesis. University of Witwatersrand, 1960.
- 11) Orton, C. G.: Time-dose fraction (TDFs) in brachytherapy. *Brit. J. Radiol.* **47**: 603-607, 1974.
- 12) 森田新六, 荒居竜雄, 栗栖 明 他: 子宮頸癌放射線治療における S 状結腸障害. 癌の臨床 **25**: 32-39, 1979.
- 13) 山梨俊志, 五味 誠: 子宮頸癌放射線治療における二軸振子照射法と骨盤内臓器耐容線量. 日本医放会誌 **48**: 1432-1444, 1988.
- 14) 立川 清: 治療効果の統計的判定, 国書刊行会, 1979.

要旨: 日赤医療センターでは 1978 年より 1987 年までの間に, 87 例の子宮頸癌新鮮症例に対し Ra 管による低線量率腔内照射と 10 MV X 線による放射線単独治療を施行した. 症例数は病期 0, I, II, III, IV で各々 1, 10, 23, 53 及び 0 であった. 5 年生存率は I 期 88.9%, II 期 84.4%, III 期 58.4% であった. 骨盤内再発は I 期, II 期, III 期それぞれ 11.1% (1/9), 4.8% (1/21), 34.0% (16/47) であった. 遠隔転移は I 期, II 期, III 期それぞれ 11.1% (1/9), 19.1% (4/21), 29.8% (14/47) であった. 追跡可能な 65 例を対象にした障害の解析では, 2 度以上の障害は 27.7% に認められた. 腔内照射の A 点と全骨盤照射線量の TDF の和が 127.8 以上では, 過半数に 2 度以上の障害が発生した. 以上のことより, III 期症例では局所制御を高めるために高線量を照射するべきであるが, 障害発生を増加させることを十分考慮しなければならない.