

食道癌の再照射例の検討

根本 建二^{*1}, 高柳 義弘^{*1}, 小川 芳弘^{*1}, 高井 良尋^{*1}, 山田 章吾^{*1},
坂本 澄彦^{*1}, 菱沼 民夫^{*2}, 小山 周樹^{*2}, 浅川 洋^{*2}

REIRRADIATION OF ESOPHAGEAL CANCER

Kenji NEMOTO^{*1}, Yoshihiro TAKAYANAGI^{*1}, Yoshihiro OGAWA^{*1},
Yoshihiro TAKAI^{*1}, Shyougo YAMADA^{*1}, Kiyohiko SAKAMOTO^{*1}
Tamio HISHINUMA^{*2}, Kaneki KOYAMA^{*2} and Hiroshi ASAKAWA^{*2}

(Received 7 May 1990, accepted 17 January 1991)

Abstract The clinical results of reirradiation for local recurrence of esophageal cancer in 38 patients are presented. Recurrent esophageal cancer seemed to respond less to reirradiation than non-irradiated tumors do. The one year and two year survival rates were 10.5%, 2.6% respectively. Median survival period was 6.2 months. Severe complication were observed in 17 patients (42%). Complication was more frequent in patients with a treatment interval shorter than 8 months and in patients having a recurrent tumor with a deep ulcer. Reirradiation should be avoided for these patients.

Key words: Reirradiation, Radiotherapy, Esophageal cancer, Complication

はじめに

食道癌の放射線による局所制御は困難で¹⁻³⁾,
いったんはCRになった症例についても約半分が
局所再発を来すとされている⁴⁾. このような放射
線治療後の局所再発例に対する放射線治療は, 頭
頸部癌⁷⁻⁹⁾, 肺癌¹⁰⁾, 子宮癌¹¹⁾, 脳腫瘍¹²⁾などで報
告されており, 比較的有効であったとの報告もある.
しかしながら, 再照射時に問題となるであろう
再発癌の放射線感受性についての定説はなく,
長期間の正常組織の回復についての検討もほとん
どなされていない. そこで今回我々は放射線治療
後の局所再発に対し再照射を行った38症例につ
いて, 1) その治療成績, 2) 初回治療時と再照射
時の局所効果, 3) 総線量, 照射間隔, 再発時のX
線病型と合併症の発生などについて検討を行っ
た.

対象及び方法

1975年から1989年までの25年間に東北大学
医学部放射線科及び宮城県立成人病センター放射
線科に於いて放射線治療後に局所再発をきたし,
再度放射線治療を行なった食道癌症例38例につ
いて検討した. 症例の内訳は性別では男性33例女
性5例, 初回放射線治療時の年齢は45-83歳で平
均65.6歳であった. その他組織型, 腫瘍の部位,
X線病型の内訳はTable 1にまとめた. 治療法は
6 MV または 10 MV のX線を用い, 照射野は局所
のみを含む矩型の照射野, 又は, 局所, 縦隔, 鎖
骨上窩を含むT字型の照射野と矩型の照射野の
組合せを用いた. 初回治療の線量は40-80 Gyで
平均67.6 Gy, 分割法は1日1.5-2.5 Gyを週4ない
し5回照射する通常分割法が33例に, 通常分割
法に1回4-7 Gyの低線量率遠隔照射¹³⁾を追加し

^{*1} 東北大学 医学部放射線医学教室 (〒980 仙台市青葉区星陵町1-1)

Department of Radiology, Tohoku University School of Medicine, 1-1, Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai 980, Japan.

^{*2} 宮城県立成人病センター 放射線科 Department of Radiology, Miyagi Seirinbyo Center.

Table 1. Characteristics of patients

Sex	Male	33
	Female	5
Age	45-83	
	Average: 65.6	
Histology	Squamous cell ca	35
	Adenocarcinoma	1
	Unknown	2
Site of tumor	Ce	0
	Iu	2
	Im	28
	Ei	7
	Ea	1
Radiological type	Superficial	2
	Tumorous	4
	Serrated	8
	Spiral	22
	Funnelled	2

Table 2. Characteristics of treatment

First irradiation		
Dose 40-80 Gy		
Average: 67.6 Gy		
Fractionation		
Conventional	33	
Conventional+LDRT	4	
Hypofractionation	1	
Second irradiation		
Dose 12-62.5 Gy		
Average: 38.1 Gy		
Fractionation		
Conventional	30	
Hypofractionation	4	
Hyperfractionation	2	
LDRT	1	
Intracavitary	1	
Time interval		
4-84 months		
Average: 13.3 months		
Total dose		
82.5-130 Gy		
Average: 105.7 Gy		

たもの4例, 1回5 Gyを週2回照射する大線量小分割法が1例で施行されていた。再照射の照射野は局所のみ絞った矩型の照射野で, 総線量は12-62.5 Gy, 平均38.1 Gyであった。線量分割法は通常分割法30例, 低線量率遠隔照射1例, RALSTRONを用いた高線量率腔内照射が1例 (6 Gy $\times$ 3回=18 Gy), 1回1.2-1.5 Gyを1日2回照射する多分割法が2例, 大線量小分割法が4例に施行されていた。初回治療と再照射の間隔は4-84カ月で平均13.3カ月, 局所への総線量は82.5-130

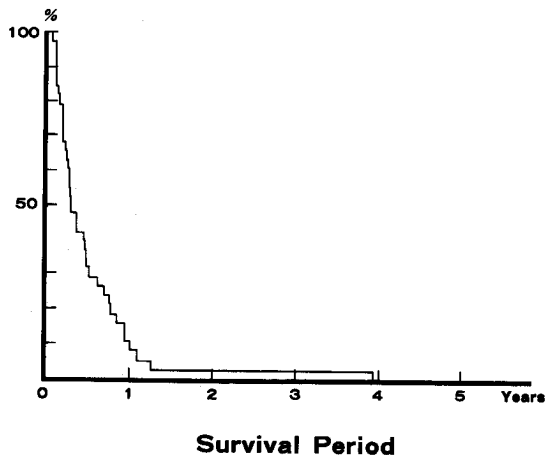


Fig. 1. Survival of 38 patients with locally recurrent esophageal carcinoma.

Gyで平均は105.7 Gyであった (Table 2). 生存率はKaplan-Meier法により算出し, 効果判定はX線学的効果判定基準¹⁴⁾に準じた。

結 果

全例がすでに死亡しており, 再照射開始からの1年生存率10.5%, 2年生存率2.6%と予後不良であった。Median survivalは6.2カ月であった (Fig. 1). 再照射後の最長の生存期間は, 初回治療後3年9カ月目に再発を来し40 Gyの照射を行った症例で, 再照射開始日から3年11カ月目に死亡した症例であった。

照射間隔と再照射開始日からの生存期間の関係をFig. 2に示す。平均生存期間は照射間隔が9カ月以下で4.4カ月, 10-19カ月で7.6カ月, 20カ月以上で8.2カ月であり, 照射間隔が長い場合に平均生存期間が長い傾向が認められた。

治療期間中又は治療後に発生した合併症については, 重篤なものは16/38 (42%)に認められた。内訳は穿孔をきたしたものの10例, 大量出血をきたしたものの3例, 穿孔と大量出血をきたしたものの3例であった。放射性脊髄炎の発生は認められなかった (Table 3). 合併症の発生時期は照射開始より1-12カ月で, 1カ月以内の発症が約1/2を占めており, 再照射中または再照射終了直後に多発していた。

次にこれらの合併症の発生と総線量, 照射間隔

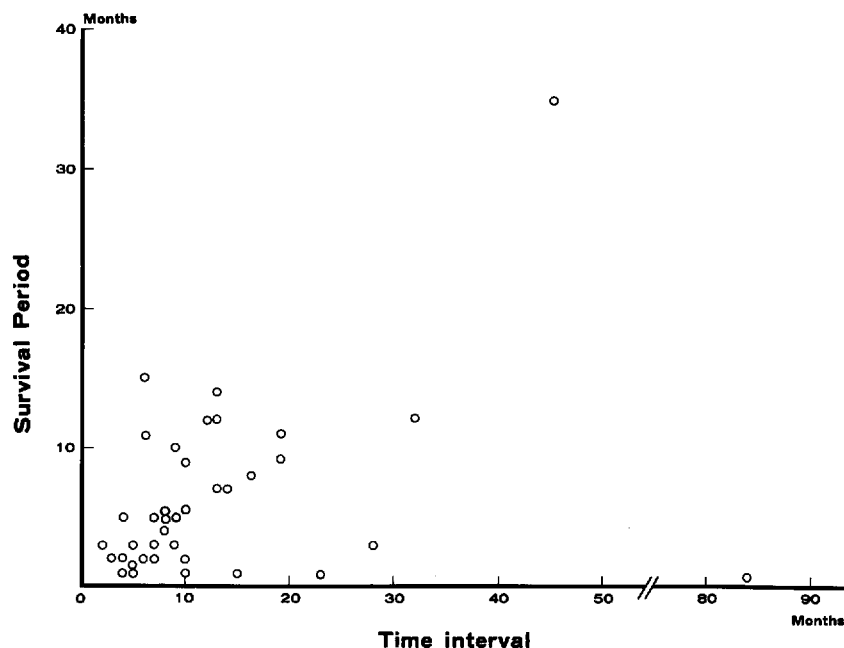


Fig. 2. Distribution of patients according to survival period and time interval.

Table 3. Complication

Perforation	10
Massive bleeding	3
Perforation and massive bleeding	3
Myelopathy	0

の関係について見たのが Fig. 3 である。総線量と合併症の発生の間には明かな傾向が認められないが、照射間隔と合併症の発生では照射間隔が 8 カ月未満の群では 10/17 (59%) に合併症が発生しており 8 カ月以上の群の発生率 6/21 (29%) と比較して多い傾向が認められた。しかし、統計学的な有意差は認めなかった。

合併症の発生と再発時の X 線所見との関連については検討可能であったのは 13 例のみであったが、再照射開始時に深い潰瘍が認められた 6 例のうち 5 例 (83%) に合併症が発生しており、深い潰瘍が認められなかった 7 例では 3 例 (43%) に合併症が発生していた。

初回治療の効果と再照射の効果の比較では、再照射で 40 Gy 以上を照射された症例で、再照射、初回照射の両者で 40 Gy 時点での治療効果が X 線学的に評価可能であった 8 例についてのみ検討した。治療効果は再照射の効果が初回照射の効果

Table 4. Distribution of patients according to response to first irradiation and second irradiation (Dose of second irradiation = > 40 Gy)

First irradiation	Response	CR	PR	MI	NC	Total
	CR	1	1	0	0	2
	PR	0	2	0	2	4
	MI	0	0	0	2	2
	NC	0	0	0	0	0
	Total	1	3	0	4	8
Second irradiation						

よりも良好であった症例は無く、同程度であったもの 3 例、再照射の効果が初回治療の効果より不良であったものが 5 例であった。少なくとも 40 Gy 時点での腫瘍の縮小率でみる限り、再発食道癌の放射線反応性は未治療の食道癌と比較してやや不良であった。

考 察

再照射に於いては 1) 初回の治療線量と合わせると非常に大線量が局所に照射されるため、初回治療の正常組織障害がどの程度回復しているか、2) 再発癌の放射線に対する感受性は初回治療時と比較して変化しているか、の 2 つの点が通常の放

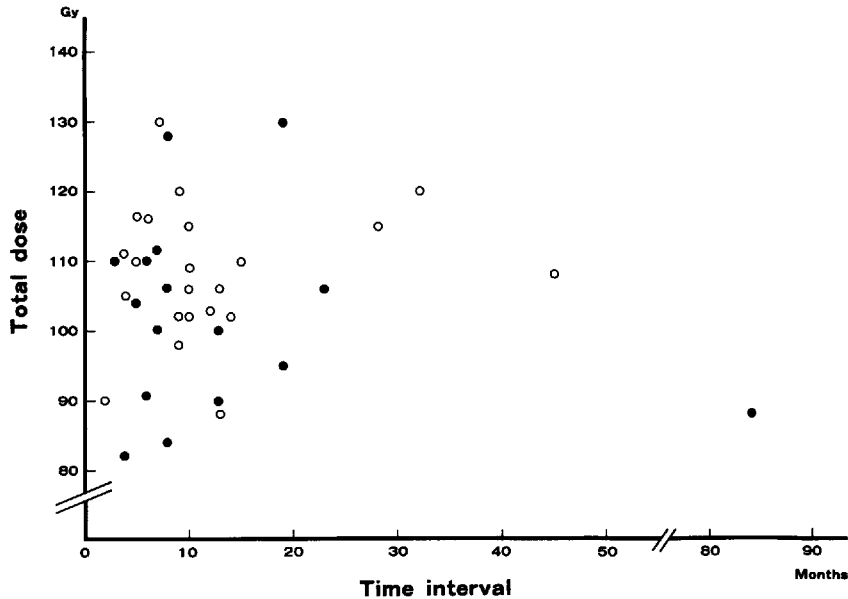


Fig. 3. Distribution of patients according to total dose and time interval. ●, With complication; ○, no complication.

射線治療と比較して問題になると考えられる。

合併症の発生については、出血、穿孔などが38例中16例(42%)と高率に認められた。合併症の発生と照射間隔との関連では、統計学的な有意差は認めなかったが、間隔が8カ月以上の群で29%、8カ月未満の群で59%と照射間隔が長い方が合併症の発生が少なかった。出血、穿孔の発生の原因としては腫瘍の進展で出血、穿孔を来す場合、腫瘍の縮小に正常組織の修復が追いつかない場合、純粋な放射線障害などが挙げられる。今回検討した症例もこれらが混在していると考えられ、すべてが放射線障害とはいえないと考えられる。しかし、マウスの肺傷害¹⁵⁾、マウスの下肢の変形¹⁶⁾、下肢の短縮¹⁷⁾、マウスのTailの壊死¹⁸⁾、などを指標とした再照射の実験に於いて、6週間—6カ月の間に正常組織の回復がかなり起きていることが示されており、また、以前に大量の放射線を照射された人間の皮膚の感受性は通常と変わらないとの報告もあり¹⁹⁾、8カ月以上の間隔で照射したときに合併症の発生が少なかったのは、食道の組織の回復が十分に起きていたためかも知れない。

総線量と合併症の発生との関係では、大線量が照射されたときに合併症の発生が多いという傾向

は認められなかった。これは照射の途中で出血、穿孔などが発生し、低い総線量で照射を中止した症例が相当数含まれている為と考えられた。

再発時のX線所見と合併症の発生については、深い潰瘍を伴っていた症例では83%に合併症が発生したのに対して、深い潰瘍を伴わない症例では43%の発生率であった。これは深い潰瘍形成は腫瘍の食道外への広範な浸潤に付随する所見である為と考えられ、再照射の適応を決める際に注意すべき点である。

照射間隔と再照射後の生存期間の関係では、照射間隔が長いと生存期間が長くなる傾向が認められた。これは照射間隔が長い症例は腫瘍の増殖が遅いか、または、治療効果の大きかった症例が多く含まれていたためと考えられた。また、照射間隔の長かった症例では合併症の発生率が低いことも生存期間が長くなった要因であると考えられた。

臨床的な検討で再発癌の感受性と初回治療の感受性を直接検討した報告は我々の知る限りでは無い。実験的な再発癌でも放射線感受性について一定の結論は出ていない。再発癌の細胞の内因性の放射線感受性には original tumor cell と差がない

とする報告²⁰⁾、放射線感受性になっているとする報告^{21,22)}、再発癌は tumor bed effect のため低酸素細胞分画が増加しており放射線抵抗性になっている可能性があるとする報告や²³⁾、ヒトの放射線治療後の再発癌からの cell line は放射線抵抗性になっていたとする報告²⁴⁾ があり、一定していない。また、これらの研究で用いられている放射線の1回線量は臨床で用いられている線量よりもはるかに多く、臨床的な線量の範囲での分割照射の結果には適応できないとも考えられる。再照射は一般的にはではないが、頭頸部癌⁷⁻⁹⁾、肺癌¹⁰⁾、子宮癌¹¹⁾、脳腫瘍¹²⁾ などで行われており、比較的有效であったとする報告が多い。これは、再照射に於いても放射線に対する良好な反応が得られたためと考えられ、必ずしも再発癌は放射線抵抗性になっているわけではないようである。しかし、高線量率腔内照射による再発食道癌の治療では、初回治療に比較してあまり有効ではなかったとの報告があり²⁵⁾、我々の症例でも 40 Gy 以上再照射した症例について1次効果と再照射の効果を比較したが、再発癌の放射線反応性は初回治療時の癌よりも悪い傾向であった。しかし、初回治療時の方が腫瘍が小さい症例が多く、この影響は無視できないと考えられる。また X 線学的な効果判定が再発例では初回治療のための食道狭窄のために正確ではなかった可能性があり、今後さらに検討する必要があると考えられた。

今回の検討結果では食道癌の局所再発例に対する再照射例の予後は極めて不良であり、合併症の危険も高く、全ての食道癌局所再発例に再照射を行うべきではないと考えられた。しかし、中には10カ月以上生存した症例もあり、また、自覚症状の改善は検討可能であった10例中6例に認められた。加藤らも食道癌の再照射例での自覚症状の改善率は75%であったと報告しており²⁾、適応を選択して行うべきと考えられた。10カ月以上生存例9例の特徴としては、9例中1次効果がCR8例、PR1例と初回治療に対する反応がよいこと、照射間隔が8カ月以上の症例が9例中7例と多くなっていることが挙げられ、深い潰瘍を伴った症例では出血、穿孔の危険が高いことを考えると1)初回の治療効果が高く、2)治療間隔が長く、3)深い

潰瘍形成のない症例に対しては再照射を試みる価値があると考えられた。また、今回検討した症例中に初回治療後にCRとなり、その後表在型の局所再発を認め、腔内照射6 Gy×3回で再びCRになった症例を経験しており、特に小さな局所再発巣には腔内照射が有効である可能性があると考えられた。

結 語

- 1) 食道癌の局所再照射例38例について検討した。
- 2) 再照射後の予後は平均生存期間6.2カ月、1年生存率10.5%、2年生存率2.6%と極めて不良であった。
- 3) 初回治療の效果に比較して再照射の效果は悪い傾向であった。
- 4) 38例中16例(42%)に重篤な合併症が発生した。合併症は照射間隔が短い場合、再発時に深い潰瘍を伴う場合に高率であった。

文 献

- 1) 浅川 洋, 小田和浩一, 渡会二郎 他: 食道癌に対する放射線治療とプレオマイシンとの併用療法。癌と化学療法 2: 813-819, 1975。
- 2) 加藤敏郎, 小池脩夫, 新部英男 他: 食道癌の放射線治療成績について。日本医放会誌 35: 321-327, 1975。
- 3) 松澤国彦, 加藤敏郎, 菊池章: 食道癌放射線治療成績。日本医放会誌 40: 799-814, 1980。
- 4) 森田浩三, 母里知之, 寛正兄 他: 食道癌の治療成績。癌の臨床 20: 199-200, 1974。
- 5) 御厨修一, 梅垣洋一郎, 瀬戸輝一: 胸部食道癌の放射線治療。日本医放会誌 36: 403-419, 1976。
- 6) 阿部裕之, 山田章吾, 高井良尋 他: 食道癌の放射線治療成績。癌の臨床 35: 1105-1108, 1989。
- 7) Wang, C. C., Schulz, M. D.: Management of locally recurrent carcinoma of the nasopharynx. Radiology 86: 900-903, 1966。
- 8) Skolyszewski, J., Korzeniowski, S., Reinfuss, M.: The reirradiation of head and neck cancer. Br. J. Radiol. 53: 462-465, 1980。
- 9) Langlos, D., Eschwege, A., Kramer, A., Richard, J. M.: Reirradiation of head and neck cancer. Radiotherapy and Oncology 3: 27-33, 1985。
- 10) Green, N., Melbye, R. W.: Lung cancer: Retreatment of local recurrence after definitive irradiation.

- Cancer* **49**: 865-868, 1982.
- 11) Prempre, T., Amormmarn, R., Villasanta, U.: Retreatment of very late recurrent invasive carcinoma of the cervix with irradiation. *Cancer* **54**: 1950-1955, 1984.
 - 12) Dritschilo, A., Bruckman, J. E., Cassady, J. R. *et al.*: Tolerance of brain to multiple courses of radiation therapy I. Clinical experiences. *Br. J. Radiol.* **54**: 782-786, 1981.
 - 13) 山田章吾, 洞口正之, 松本恒 他: Boost therapy と しての低線量率遠隔照射法. 日本医放会誌 **46**: 360-366, 1986.
 - 14) 池田道雄, 安藤暢敏, 石川達雄 他: 食道癌の放射線治療基準. 放治システム研究 **4**: 39-60, 1987.
 - 15) Field, S. B., Hornsey, S., Kutsutani, Y.: Effect of fractionated irradiation on mouse lung and a phenomenon of slow repair. *Br. J. Radiol.* **49**: 700-707, 1976.
 - 16) Brown, M. J., Probert, J. C.: Early and late radiation changes following a second course of irradiation. *Radiology* **115**: 711-716, 1975.
 - 17) Masuda, K., Matsuura, K., Withers, H. R.: Response of previously irradiated mouse skin to a second course of irradiation: Early skin reaction and skin shrinkage. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **12**: 1645-1651, 1986.
 - 18) Hendry, J. H.: The tolerance of mouse tails to necrosis after repeated irradiation with X-rays. *Br. J. Radiol.* **51**: 808-813, 1978.
 - 19) Hunter, R. D., Stewart, M. B.: The tolerance of heavily irradiated human skin. *Br. J. Radiol.* **50**: 573-575, 1977.
 - 20) 増田康治: 放射線照射後のマウス再発乳癌の放射線感受性. 日本医放会誌 **38**: 577-581, 1978.
 - 21) Suit, H. D.: Response to X-irradiation of a tumor recurring after a TCD95 radiation dose. *Nature* **27**: 996-997, 1966.
 - 22) Ando, K., Koike, S., Shikita, M.: Radiosensitivity of late recurrences following radiotherapy of murine fibrosarcoma. *Rad. Res.* **113**: 334-345, 1988.
 - 23) Milas, L., Hunter, N., Peters, L. J.: Tumor bed effect-induced reduction of tumor radiocurability through the increase in hypoxic cell fraction. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **16**: 139-142, 1989.
 - 24) Weichselbaum, R. R., Beckett, M. A., Schwartz, J. L.: Radioresistant tumor cells are present in head and neck carcinomas that recur after radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **15**: 575-579, 1988.
 - 25) Hishikawa, Y., Tanaka, S., Miura, T.: Recurrent esophageal carcinoma treated with intracavitary irradiation. *Radiation Medicine* **2**: 56-60, 1984.

要旨: 食道癌の放射線治療後の局所再発例に対して再照射を行った 38 症例の治療成績, 副作用, 再発癌の反応性について検討した。再照射例の予後は平均生存期間 6.2 カ月, 1 年生存率 10.5%, 2 年生存率 2.6% と極めて不良であった。また初回の放射線治療に対する反応性に比べて再照射例の反応性は 40 Gy 照射時点で比較してやや不良であった。重篤な副作用は 38 例中 16 例に認められ照射間隔が短い場合, 再発時に深い潰瘍がある場合に高率であった。