

学位論文題名

食道癌に対する1日多分割照射法の臨床応用に関する研究

学位論文内容の要旨

I. 研究目的

食道癌の放射線治療成績は不良であり、限られた症例での成績を除いて多くは5年生存10%以下である。その原因の大半は、局所制御の失敗にあり、これまでも改善を目的として抗癌剤、腔内照射、温熱療法など様々な併用療法が試みられてきた。線量分割法もその一法であり1日多分量照射法は、放射線生物学の理論的背景に基づいて臨床応用が試みられ、頭頸部腫瘍などで優れた局所効果が認められている。この研究の目的は1日多分割照射法を食道癌に応用しその有用性を検討することにあった。

II. 研究方法並びに対象

1. 対象：1日多分割照射法（MFD）にて1985年10月より1990年7月までに治療を行った60例。対照として1977年より1989年までの間に1日1回の従来法（CF）で行った64例。
2. 治療方法：MFD群、1回目前後対向二門にて2 Gy、4～6時間の間隔をおいて腫瘍に限局して、斜め対向二門1.1, 1.15, 1.2 Gyの照射で、1日3.1, 3.15ないし3.2 Gy、総計62.63ないし64 Gy / 40 f / 5週の concomitant boost を加味した accelerated hyperfractionation による治療である。
3. 解析項目：MFD法、CF群の累積、原病、非局所再発生存率、急性期、晩期障害について解析。またMFD群の1日線量群について同様の項目について解析。

4. 解析方法

生存率：Kaplan-Meier法を用い、有意差の検定はLogrank testにて行った。

背景因子の偏り並びに障害発生率の有意差の検定： χ^2 検定を用いて行った。

多変量解析法：Coxの重回帰型生命表であるSAS program中、PHGLM及びFUNCATを用いて行った。変量として血液、生化学検査、腫瘍についての14因子を用いた。

Ⅲ. 結果及び考案

1) 1日多分割照射法の有用性について

- ① 生存率：MFD群，CF群の5年累積生存率は各々14.1%，8.8%とMFD群が幾分良好なるも有意の差を認めなかった。しかし他病死を除いた5年原病生存率は，各々31.5%，13.9%とMFD群が統計学的に有意に良好であった（ $P < 0.05$ ）。また多変量解析による検討の結果，線量分割法の違いは有意の因子として選択されなかったが，有意の因子として選択された臨床病期を用いての補正生存率の比較では有意の傾向（ $P = 0.0594$ ）を示した。これらの結果より生存についての有用性は境界領域と考えられた。
- ② 局所制御：MFD群，CF群の5年実測非局所再発生存率は，各々57.2%，27.3%とMFD群が統計学的に有意に良好であった（ $P < 0.001$ ）。また多変量解析による検討においても臨床病期（ $P < 0.001$ ），X-線型分類（ $P < 0.05$ ）とともに分割法の違いが有意の因子として選択され（ $P < 0.005$ ），単変量解析同様，MFDが局所制御に有用であることを示した。また進行病期別では，Ⅲ期で有意に良好であった。
- ③ 障害：急性期障害は，放射性肺炎，縦隔炎，食道炎とも両群に差を認めなかった。晩期障害について，放射性食道狭窄がMFD群で8/60例（13.3%）と，CF群の0/64例に比較して統計学的に有意の増加を示した（ $P < 0.025$ ）。

2) 1日多分割法群の至適線量の検討

- ① 生存率：3.1Gy，3.15並びに3.2Gy群の5年原病生存率は各々50.5%，37.0%，24.1%と三群の間で有意の差を認めなかった。多変量解析による検討でも臨床病期のみが唯一の有意の因子として選択され（ $P < 0.001$ ），1日線量3.1Gy～3.2Gyの間で線量の差は生存に影響を及ぼさないことを示した。
- ② 局所制御：三群について，5年実測非生存再発生存率は各々76.2%，60.8%，37.3%と1日線量に逆相関して3.1Gy群に良好，3.2Gyで不良であった。このことは背景因子の中でT-size，臨床病期で早期または良好な因子が3.1Gy群に多く含まれ，逆に3.2Gy群に進行または局所制御不良な因子が多く含まれたことによると考えられ，多変量解析による検討においても1日線量の違いは有意の因子として選択されなかった。この結果生存率同様，3.1～3.2Gyの間で線量の差は局所制御に影響を及ぼさないことを示した。
- ③ 障害：急性期障害について放射性縦隔炎，肺炎とも3.1，3.15，3.2Gyと，線量の増加とともに重症度の高い傾向を示したが，重症な障害の発生は認められなかった。また放射性食道炎は3.15Gyに多い傾向を示したが，その大半は中等度以下であった。

晩期障害について放射性食道狭窄の発生率は，3.1Gy，3.15Gy群で10%以下なのに対

し、3.2Gy 群で4/10 (40%) と高率であった。このことよりも放射性食道狭窄の耐容線量は63Gy/40 f / 5 週程度と考えられた。

以上生存、局所制御、障害の点よりも1日3.15Gy、総計63Gy/40 f / 5 週が至適線量と考えられた。

IV. 結語

食道癌の新しい治療法として accelerated hyperfractionation と concomitant boost を併用した1日2回の多分割照射法を考案し、手術不能例60例に試み次の結論を得た。

- 1) 生存の有用性について境界領域と考えられた。
- 2) 局所制御の有用性について統計学的に有意に良好であり、特にⅢ期群で顕著であった。
- 3) 障害について、急性期では重篤な障害の発生を認めなかったが、晩期では放射性食道狭窄が有意に増加した。
- 4) 1回線量三群の比較では、生存、局所制御に差を認めないものの、食道狭窄は3.2Gy に多発し、耐容線量は、63Gy/40 f / 5 週と考えられた。
- 5) 本法は、食道癌の放射線治療として、生命の延長については境界領域であるものの局所制御に優れ、至適線量63Gy/40 f / 5 週を選択により患者の QOL を高める有用な治療法と考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 坂 和 男

副 査 教 授 犬 山 征 夫

副 査 教 授 内 野 純 一

I. 研究目的

食道癌の放射線治療成績は不良であり、限られた症例での成績を除いて多くは5年生存10%以下である。その原因の大半は、局所制御の失敗にあり、これまでも改善を目的として抗癌剤、腔内照射、温熱療法など様々な併用療法が試みられてきた。線量分割法もその一法であり1日多分量照射法は、放射線生物学の理論的背景に基づいて臨床応用が試みられ、頭頸部腫瘍などで優れた局所効果が認められている。この研究の目的は1日多分割照射法を食道癌に応用しその有用

性を検討することであった。

II. 研究方法並びに対象

1. 対象：1日多分割照射法（MFD）にて1985年10月より1990年7月までに治療を行った60例。対照として1977年より1989年までの間に1日1回の従来法（CF）で行った64例。
2. 治療方法：MFD群，1回目前後対向二門にて2 Gy，4～6時間の間隔をおいて腫瘍に限局して，斜め対向二門1.1，1.15，1.2Gyの照射で，1日3.1，3.15ないし3.2Gy，総計62.63ないし64Gy／40 f／5週の concomitant boost を加味した accelerated hyperfractionation による治療である。
3. 解析項目：MFD群，CF群の累積，原病，非局所再発生存率，急性期，晩期障害について解析。またMFD群の1日線量群について同様の項目について解析。

4. 解析方法

生存率：Kaplan-Meier法を用い，有意差の検定はLogrank testにて行った。

背景因子の偏り並びに障害発生率の有意差の検定： χ^2 検定を用いて行った。

多変量解析法：Coxの重回帰型生命表であるSAS program中，PHGLM及びFUN-CATを用いて行った。変量として血液，生化学検査，腫瘍についての14因子を用いた。

III. 結果及び考案

1) 1日多分割照射法の有用性について

- ① 生存率：MFD群，CF群の5年累積生存率は各々14.1%，8.8%とMFD群が幾分良好なるも有意の差を認めなかった。しかし他病死を除いた5年原病生存率は，各々31.5%，13.9%とMFD群が統計学的に有意に良好であった（ $P < 0.05$ ）。また多変量解析による検討の結果，線量分割法の違いは有意の因子として選択されなかったが，有意の因子として選択された臨床病期を用いての補正生存率の比較では有意の傾向（ $P = 0.0594$ ）を示した。
- ② 局所制御：MFD群，CF群の5年実測非局所再発生存率は，各々57.2%，27.3%とMFD群が統計学的に有意に良好であった（ $P < 0.001$ ）。また多変量解析による検討においても臨床病期（ $P < 0.001$ ），X線型分類（ $P < 0.05$ ）とともに分割法の違いが有意の因子として選択され（ $P < 0.005$ ），単変量解析同様，MFDが局所制御に有用であることを示した。また進行病期別では，Ⅲ期で有意に良好であった（ $P < 0.005$ ）。
- ③ 障害：急性期障害は，放射性肺炎，縦隔洞炎，食道炎とも両群の発生率に差を認めなかつ

た。晩期障害について、放射性食道狭窄が MFD 群で 8 / 60 例 (13.3%) と、CF 群の 0 / 64 例に比較して統計学的に有意の増加を示した ($P < 0.025$)。

2) 1 日多分割法群の至適線量の検討

① 生存率：3.1Gy, 3.15 並びに 3.2Gy 群の 5 年原病生存率は各々 50.5%, 37.0%, 24.1% と三群の間で有意の差を認めなかった。多変量解析による検討でも臨床病期のみが唯一の有意の因子として選択され ($P < 0.001$)、1 日線量 3.1Gy ~ 3.2Gy の間で線量の差は生存に影響を及ぼさないことを示した。

② 局所制御：三群について、5 年実測非生存再発生存率は各々 76.2%, 60.8%, 37.3% と 1 日線量に逆相関して 3.1Gy 群に良好、3.2Gy で不良であった。このことは背景因子の T-stage, 臨床病期, X 線型分類などで早期または局所制御良好な因子が 3.1Gy 群に多く含まれ、逆に 3.2Gy 群に進行または不良な因子が多く含まれたことによると考えられ、多変量解析による検討においても 1 日線量の違いは有意の因子として選択されなかった。この結果生存率同様、3.1~3.2Gy の間で線量の差は局所制御に影響を及ぼさないことを示した。

③ 障害：急性期障害について放射性縦隔洞炎、肺炎とも 3.1, 3.15, 3.2Gy と、線量の増加とともに重症度の高い傾向を示したが、重篤な障害の発生は認められなかった。また放射性食道炎は 3.15Gy に多い傾向を示したが、その大半は中等度以下であった。

晩期障害について放射性食道狭窄の発生率は、3.1Gy, 3.15Gy 群で 10% 以下なのに対し、3.2Gy 群で 4 / 10 (40%) と高率であった。このことよりも放射性食道狭窄の耐容線量は 63Gy / 40 f / 5 週程度と考えられた。

生存、局所制御、晩期障害の点より、1 日多分割照射法の至適線量は 63Gy / 40 f / 5 週と考えられた。

IV. 結語

食道癌の新しい治療法として accelerated hyperfractionation と concomitant boost を併用した 1 日 2 回の多分割照射法を考案し、手術不能例 60 例に試み次の結論を得た。

- 1) 局所制御の有用性について統計学的に有意に良好であり、特に III 期群で顕著であった。
- 2) 障害について、急性期では重篤な障害の発生を認めなかったが、晩期では放射性食道狭窄が有意に増加した。
- 3) 1 日線量 3.1, 3.15, 3.2Gy 各群の比較では、生存、局所制御に差を認めないものの、合併症の点から 3.15Gy が至適と考えられ、従って、耐容線量は、63Gy / 40 f / 5 週と考え

られた。

以上のことから本法は、食道癌の放射線治療として、生命の延長については有意の傾向を示すも、特に局所制御に優れ、63Gy/40 f / 5 週を選択により患者の QOL を高める有用な治療法と考えられた。

本研究の価値判定：食道癌放射線治療の局所制御の改善を得、1 日多分割照射法の有用性を確立し、1 日線量別での晩期障害の耐容線量を解明し、1 日多分割照射法による適切な線量分割法を提言した。よって学位論文に値すると考える。