

## 食道癌の放射線治療についての一考察

—潰瘍の深さと腫瘍の放射線感受性—

川崎医科大学放射線科（治療）

小野 公二, 小野山靖人  
中島 俊文, 平岡 真寛  
松宮 昭

京都大学医学部 放射線科

阿部 光幸

滋賀医科大学 放射線科

藪本 栄三

（昭和54年7月27日受付）

### Radiation Therapy of Esophageal Cancer

—Relationship between the Depth of Ulcer and  
Radioresponsibility—

Kouji Ono, Yasuto Onoyama

Toshibumi Nakajima, Masahiro Hiraoka  
and Akira Matsumiya

Division of Radiotherapy, Department of Radiology,  
Kawasaki Medical School

Mitsuyuki Abe

Department of Radiology, Kyoto University  
Medical School

Eizo Yabumoto

Department of Radiology, Shiga Medical School

(Accepted on July 27, 1979)

食道癌の潰瘍の深さと腫瘍の放射線感受性について検討した。

深さ 5 mm 以上の潰瘍を有する腫瘍は放射線治療に対する反応が悪かった。70 Gy の照射にても食道造影写真上の陰影欠損は 64.1% に縮小したにすぎない。一方深さ 5 mm 以下の症例では治療前の欠損長の 19.1% に縮小した。

深い潰瘍を有する食道癌の放射線抵抗性の原因として低酸素細胞の存在が考えられた。この低酸素細胞の問題の解決方法として不均等分割照射, boost therapy としての低線量率腔内照射, hypoxic cell radiosensitizer の併用のもつ利点について臨臨床的, 放射線生物学的考察を加えた。

Relationship between radioresponsibility and the depth of ulcer of esophageal cancer was investigated. Tumor with the deep ulcer over 5 mm in depth did not respond well to radiation therapy. After irradiation of 70 Gy, the length of filling defect decreased to 64.1% of initial size. On the other hand, in cases with shallow ulcer under 5 mm in depth, filling defect diminished to 19.0% of pre-treatment size. A larger population of hypoxic cells in the tumors with deep ulcer are considered as a cause of less radiosensitivity. Hypoxic cells are responsible for the failure of local tumor control by radiotherapy. The method to overcome this problem seems to be the combination of uneven fractionation irradiation, low dose rate intracavitary irradiation and hypoxic cell radiosensitizer.

### 緒 言

我国における食道癌死亡は、全癌死亡者の男性5.1%、女性1.9%を占めている<sup>1)</sup>。消化器癌の第1位を占める胃癌の治療成績の向上は、胃二重造影法、内視鏡、生検等の早期診断能の向上により可能になった。食道癌についても同様の期待がかけられたが、十分に成果が上がっているとは言い難い。腫瘍による狭窄がかなり進むまで症状が発現しないこと、漿膜の欠損やよく発達した粘膜下リンパ管網による癌のリンパ節、遠隔諸臓器への転移、食道周囲組織への直接浸潤が早期診断を困難にしていると思われる。従って我々が日常治療の対象とするのはほとんどが進行症例である。

食道癌の治療には手術に術前放射線治療を併用し、優れた成績を上げている報告がある<sup>2)</sup>が、一般諸施設の成績は極めて不良である。又、高齢患者の多いことや、疾病の性質上、栄養状態、全身状態の悪い場合が多いため外科的治療の対象にならぬ症例も多数存在している<sup>3)</sup>。

J. G. Pearson は20%の5年生存率を報告し血行性転移や遠隔リンパ節転移、fistel のあるもの、陰影欠損の長いものを除けば発生部位に関係なく放射線治療が優先されるべきであると結論している<sup>3)</sup>。又、たとえ治癒治療になり得ない症例でも放射線治療で症状の改善を得ることは十分に可能であり患者の useful life を考えると局所制御にあらゆる努力を払うことが重要である<sup>4)</sup>。食道癌の放射線治療の失敗の半数以上は局所制御の不成功に原因しているの

局所制御率の向上は治療成績の向上に直結している。

食道癌の放射線治療ではその局所治癒の可否とX線型の間はかなり明瞭なる関係のあることは放射線治療医が日常よく経験するところであり、既に諸家<sup>5)6)</sup>も報告している。すなわち腫瘤型、カリフラワー型、鋸歯型と分類される一側性の隆起性病変や浅い潰瘍を腫瘍表面に伴うものあるいは表在性の浅い潰瘍性病変では局所の治癒は良く、従って長期予後の良い症例が多い。

反対にらせん型、一側潰瘍型では局所制御のむずかしい例が多い。又、たとえ全周性のらせん型と分類されているものでも表面の潰瘍が浅く隆起性病変としての特徴を主とするものでは局所制御、放射線治療にたいする反応は良好である。

著者等は食道癌の局所制御率に影響している因子としてX線写真上の潰瘍の深さについて検討しその対策について述べる。

### 対象と方法

1968年～1974年の間に京大病院放射線科で治療した食道癌症例の中から潰瘍の深さと dose-response の評価に十分な症例を選び検討した。percent residual tumor は食道造影写真から {治療中(後)陰影欠損長/治療前陰影欠損長} × 100で求めた。

潰瘍の深さは多方面の食道造影写真上で粘膜表面あるいは隆起の頂点より潰瘍底までの距離

を計測しこれでもって深さとした。

結 果

潰瘍の深さ 5 mm 以下, 5~10 mm, 10 mm 以上の 3 群につき 3,000 rad (30 Gy) 以上の線量域で比較すると 5~10 mm, 10 mm 以上の群間には有意差を認めず治療線量の照射でも腫瘍が 50% 以下に縮小しない (Table 1). 5 mm 以下, 5 mm 以上の 2 群の比較では 30 Gy までは両群の response に有意差はないが 5 mm 以上の群は高線量の照射でも response が悪く X 線写真上腫瘍の残存が認められた. 一方 5 mm 以下の群はよく反応している (Fig. 1).

症例 1 は陰影欠損は決して大きくなく鋸歯型あるいは一側潰瘍型と分類されるものであるが放射線治療前 (Fig. 2 a) 58 Gy 照射時の食道造影写真 (Fig. 2 b) を比較すると照射により潰瘍周辺の隆起性病変が少し縮小したような印象をうける. しかし深い潰瘍は依然として残っており症状は十分に改善せず, 局所の制御不能の

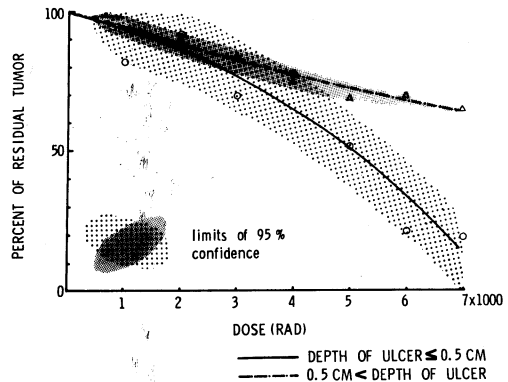


Fig. 1. Tumor regression curve and the depth of ulcer.

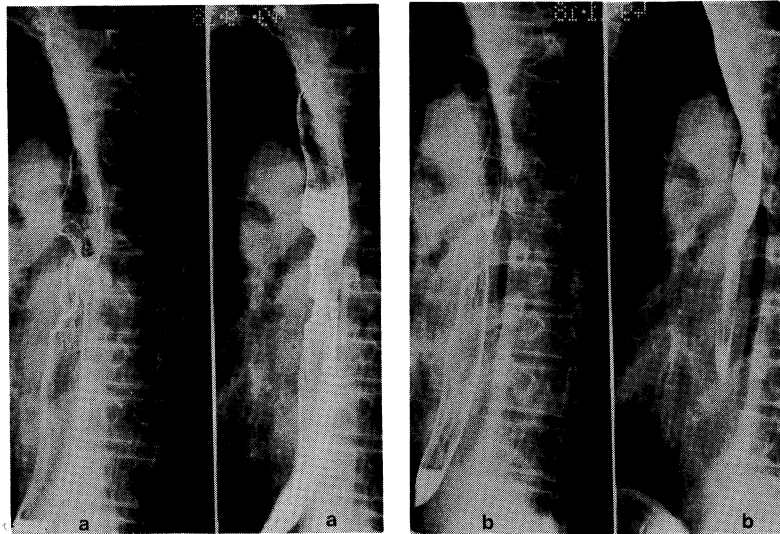


Fig. 2. (Case 1) a Roentgenography before radiation. b After radiotherapy of 58 Gy. Deep ulcer and tumor remained after irradiation.

Table 1. Relationship between the percent of residual tumor and the depth of ulcer.

Dose (RAD)	depth of ulcer							
	Ulcer ≤ 0.5 cm		0.5cm < Ulcer ≤ 1.0cm		1.0 cm < Ulcer		0.5 cm < Ulcer	
	Case	Percent of residual tumor	Case	Percent of residual tumor	Case	Percent of residual tumor	Case	Percent of residual tumor
500-1500	2	86.1	—	—	—	—	—	—
1500-2500	8	90.0	1	79.0	1	100	2	89.5
2500-3500	13	68.6	9	78.0	6	88.0	15	82.7
3500-4500	8	77.5	5	68.4	4	80.6	9	73.7
4500-5500	4	51.2	1	68.0	3	68.2	4	68.0
5500-6500	12	21.0	4	73.2	8	66.0	12	68.3
6500-7500	7	19.0	1	50.0	1	78.2	2	64.1

ため数カ月後に死亡した。

症例2は腫瘍が食道の全周におよぶらせん型に分類されるものだが表面には深い潰瘍はみられない(Fig. 3a)。30 Gy 照射後の食道造影写真では腫瘍は放射線治療によく反応している(Fig. 3b)。

比較的深い潰瘍を伴う症例ではよく反応してX線写真上食道壁は平滑になってもそのほとんどが数カ月以内に旧潰瘍部より再発する。

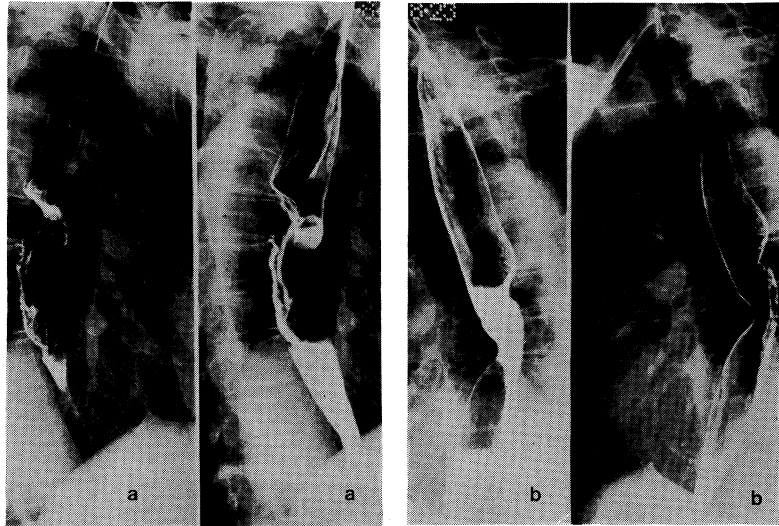


Fig. 3. (Case 2) a X-ray films before radiation. b After irradiation of 30 Gy. The excellent result shown on the roentgen film.

## 考 按

何故深い潰瘍を有する腫瘍が放射線抵抗性であるのだろうか？ 動物腫瘍の腫瘍血管構築の研究で腫瘍は増殖とともに自らその栄養血管を圧迫、破壊し、虚血壊死に陥っていくことが解っている<sup>7)</sup>。人癌における潰瘍形成もこの実験結果より虚血壊死の結果と推測し得る。従って壊死部分では血流量の低下が予想される。

Thomlinsonは肺癌の病理組織学的研究から腫瘍栄養毛細血管と細胞との距離がある限界をこえると腫瘍細胞は急速に壊死に陥っていくことを明らかにし、tumor cordなる概念を提唱した<sup>8)</sup>。tumor cord形成の原因は主に酸素の組織内拡散、浸透の限界に求められている。従ってtumor cordの壊死側には多数のHypoxic cellが存在すると考えられる。実験動物腫瘍ではその存在が証明されその割合が求められている。X線、γ線等のO.E.R.は2.5~3.0でHypoxic cellは放射線抵抗性であるのでHypoxic cellが放射線治療後の局所再発の重要な因子の一つと考えられるようになった。

個々の腫瘍内の低酸素細胞の割合を求めるこ

とは不可能である。しかし腫瘍平均血流量がnecrotic tissueの、従って低酸素細胞の多寡を示す指標になると考えられる。阿部<sup>9)</sup>、田中<sup>10)</sup>、等は<sup>133</sup>Xeを用いて実験動物腫瘍の腫瘍平均血流量を求め、腫瘍容積の増大とともに血流量は急激に減少すること、腫瘍容積の小さい時平均血流量は腫瘍間で大きなばらつきがあることを報告している(Fig. 4a, b)。原田<sup>11)</sup>は<sup>133</sup>Xeを用いて舌癌患者の腫瘍局所の平均血流量を測定した。3.23 ml/100 g/minの血流量は100 radと等価となりulcerative regionはindurative regionより血流量が低下していると報告している。

食道癌に対する術前照射標本の病理組織学的検索では癌細胞の残存が食道内腔側の潰瘍面の一端に見られることが多い。これは腫瘍栄養血管の遠位側になるからだといわれている<sup>12)13)</sup>。こうした動物実験、臨床観察より深い潰瘍を伴う食道癌の難治性はhypoxic cellのためと考えられる。次にhypoxic cellの問題を解決するためのいくつかの試みについて述べる。

### (1) 不均等分割照射法

近年の放射線生物学の見解では細胞の亜致死放射線障害の回復は酸素依存性の過程であるこ

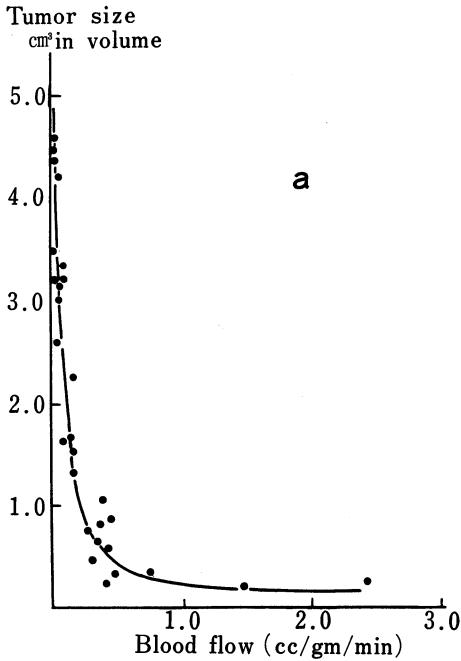


Fig. 4. a Tumor volume and mean blood flow (Abe, M.<sup>9)</sup>).

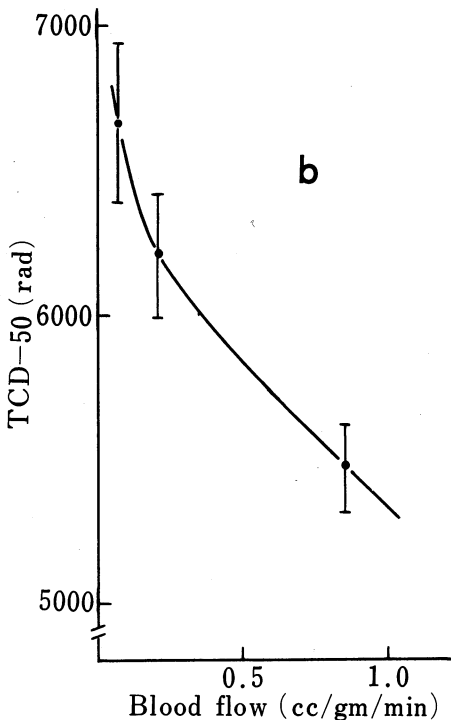


Fig. 4. b Mean blood flow and TCD<sub>50</sub> (Abe, M.<sup>9)</sup>).

とが解っている<sup>14)15)</sup>。従って酸素は放射線障害に対して増感と防護の両方の役割をはたしていることになる。放射線の低線量域では防護効果が増感効果を相殺すると考えられている<sup>16)</sup>。

又、分割照射ではまず放射線感受性の高いoxic cellが致命的障害を受ける。腫瘍増殖による栄養血管への圧迫がのぞかれ血流の再開通が生じたり、腫瘍細胞の死滅のため毛細血管から浸透拡散する過程で酸素が消費される割合が少なくなる結果hypoxic cell fractionに属していた腫瘍細胞にも酸素が到達しoxic cellに変わる。これをreoxygenationとよんでいる。

阿部等<sup>17)</sup>は放射線の低線量域での酸素の二面的役割とreoxygenationに着目してFig. 5の様な不均等分割照射法を提唱し局所進行肺癌に応用して局所制御率の向上と5年生存率の改善を報告している。正常組織の反応はradiation pneumonitisとfibrosisの頻度と程度で評価し特に増感を認めなかったとしている。今後食道癌治療にも応用、検討するに価する分割方法と考えられる。

(2) 低線量率腔内照射法

<sup>226</sup>Ra等を用いた低線量率照射は口腔内癌や子宮頸癌等の治療において歴史的にその有効性が検証されている。低線量率照射ではoxic cellが照射中に亜致命的放射線障害から効果的に回復する。一方hypoxic cellは回復が少ないので両細胞間のradiosensitivityの差は小さくなり、O. E. Rは低下する。又、健常組織の回復が大きく従って耐容線量も高くなり治療可能比は向上する<sup>18)</sup>。優れた空間線量分布も特徴である。

西尾等<sup>19)</sup>はこの低線量率腔内照射法を食道癌の外照射後(5,000~6,000 rad)のboost therapyとして応用し食道粘膜面で750 rad×2=1,500 radを投入している。<sup>226</sup>Ra腔内照射併用例23例のうち15例(65%)で剖検による検索も含めて局所治療が確認されており3年生存率、12例中5例(42%)を報告している。症例の半数以上(12例)が全周性のらせん型であ

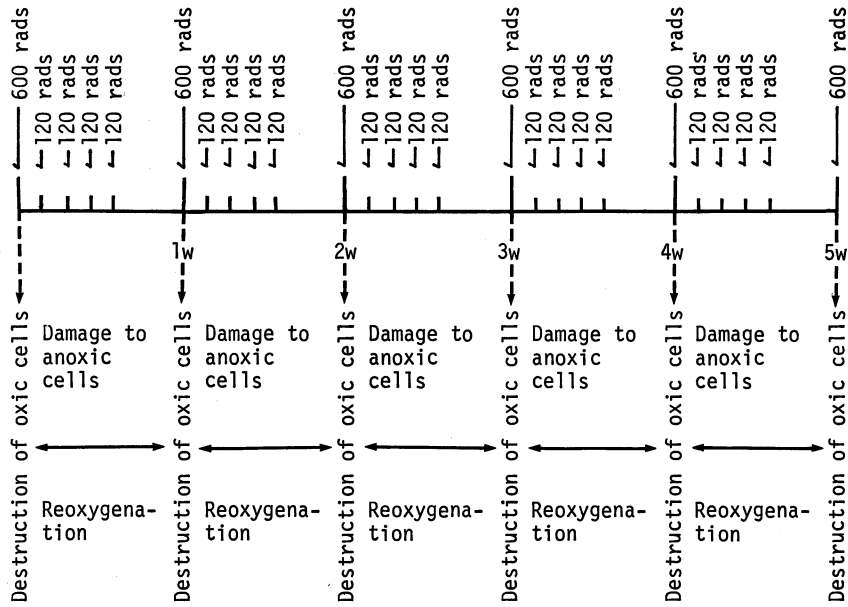


Fig. 5. Schematic illustration of uneven fractionation irradiation (Abe, M.<sup>17)</sup>).

ることを考えると非常に優れた成績である。又、局所制御不成功例は腫瘍長径が 10 cm をこえるものや全周性のらせん型に多いことも報告している。著者等が西尾等と同様の方法で治療した経験ではらせん型や深い潰瘍を有する症例に局所制御不成功例が多い (Fig. 6 a, b, c)。

これは <sup>226</sup>Ra の腔内照射が Hypoxic cell を多く含むと思われる局所進行症やらせん型、特に深い潰瘍を伴う症例にはまだ不十分であることを示している。

(3) Hypoxic cell radiosensitizer

不均等分割照射の際 reoxygenation の程度やその時期は個々の症例について異なり知り得

ない。又、reoxygenation で全の低酸素細胞を eliminate できるわけではない。低線量率照射では低酸素細胞を多く含むと考えられるらせ

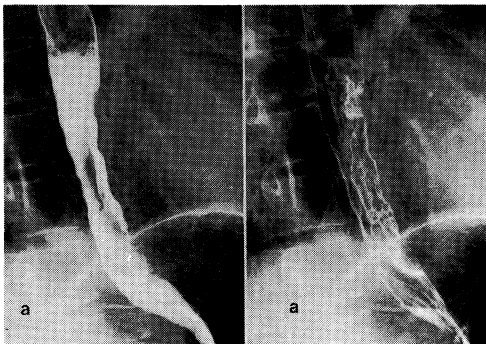


Fig. 6. a Esophagram before irradiation

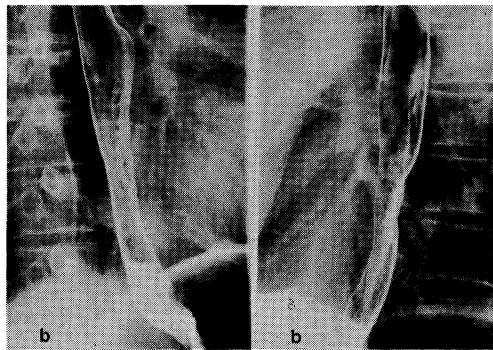


Fig. 6. b After treatment

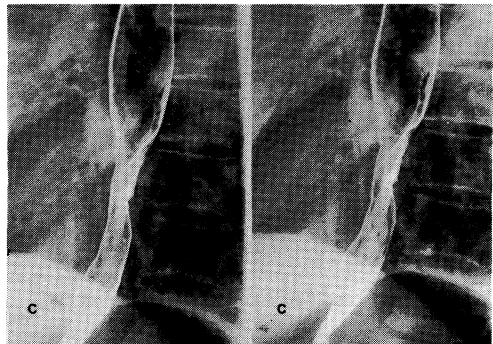


Fig. 6. c Local recurrence

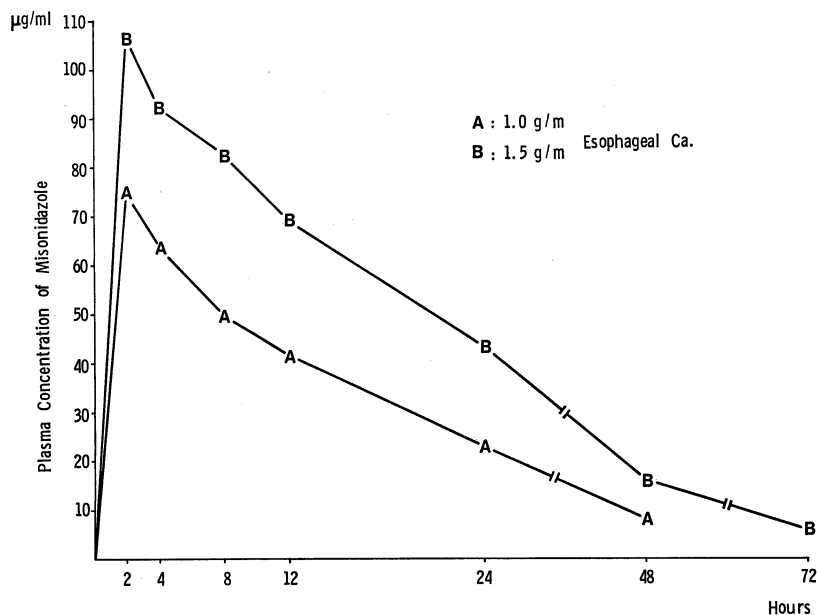


Fig. 7. Plasma concentration of misonidazole and hours after drug administration.

ん型や深い潰瘍を有する症例で局所治癒率が悪い等、低酸素細胞の問題の解決には更に別の試みを加えることが必要と思われる。

近年の hypoxic cell radiosensitizer の研究で薬剤の電子親和性と増感効果の間に密接な関係のあることが解った<sup>20)21)</sup>。電子親和性薬剤の中で nitroimidazole の種々の化合物が注目されており特に misonidazole は, in vivo, in vitro の実験系で優秀な増感効果が認められ<sup>22)~25)</sup> 我国でも1979年3月から clinical trial (phase I study) が実施されている。

C3H/He マウスの自然発生乳癌を用いた著者等の実験では1気圧空気吸入下で1 mg/g, 0.1 mg/g の照射30分前腹腔内投与の時, E. R. は各々 1.9~2.0, 1.2~1.3 となる。0.1 mg/g 投与時の腫瘍内濃度は 46.8 µg/ml である。患

者に 1 g/m<sup>2</sup>, 1.5 g/m<sup>2</sup> を経口投与した際の血中濃度の推移は Fig. 7 のようである。人では薬剤の clearance が遅く tumor 内の薬剤濃度は血中濃度のそれにほぼ等しくなり十分有意な E. R. が期待できる<sup>26)</sup>。

Misonidazole は hypoxic cell に対して増感効果を示すが酸素と異なり sublethal radiation damage の repair には関与しないのでこの点では酸素よりも有利である。故に低線量率照射に併用すれば健全組織を保護しつつ低酸素細胞を効率よく死滅させることが可能となる。著者等は不均等分割照射法, boost therapy としての <sup>226</sup>Ra による低線量率腔内照射法, hypoxic cell radiosensitizer 使用がらせん型や深い潰瘍を有する放射線抵抗性食道癌の治療成績の向上をはかる有力な方法と考えている。

## 文 献

- 1) 厚生統計協会：国民衛生の動向。昭和52年特集号。厚生指標 24：59 (1977)
- 2) Nakayama K.: Surgical treatment of esophageal malignancy. In Gastroenterology, ed. by Bockus, H. L. Philadelphia, Saunders. 1974, pp. 307-318
- 3) Pearson J.G.: The value of radiotherapy in the management of squamous esophageal cancer. Brit. J. Surg. 58: 794-800, 1971

- 4) Bloedorn, F. G.: Esophagus. In *Textbook of radiotherapy*, ed. by Fletcher, G. H., Philadelphia, Henry Kimpton Publishers. 1973, p. 603
- 5) 御厨修一, 他: 胸部食道癌の放射線治療. 日医放会誌 36 : 403—416, 1976
- 6) 佐伯祐志, 他: 食道癌に対する放射線治療成績の検討. 日医放会誌 33 : 855—862, 1973
- 7) 山浦玄嗣, 他: 放射線照射後の腫瘍の再増殖部位. 癌の臨床 24 : 861—866, 1978
- 8) Thomlinson, R. H. et al.: The histological structure of some human lung cancers and possible implications for radiotherapy. *Brit. J. Cancer* 9 : 539 (1955)
- 9) 阿部光幸, 他: 術中照射における腫瘍容積と1回線量に関する基礎的研究. 癌の臨床 22 : 194—198, 1976
- 10) 田中敬正: 局所腫瘍血流状態と放射線感受性. 日医放会誌 32 : 425—435, 1972
- 11) 原田 康: 腫瘍血流動態に関する研究. 日医放会誌 33 : 740—755, 1973
- 12) 下里幸雄: 病理学的に見た癌の放射線治療 特に肺および食道の扁平上皮癌について. 癌の臨床 15 : 261—265, 1969
- 13) 田中敬正: 術前照射を行った食道癌の組織学的研究—とくにブレオマイシンとの併用効果について—, 日医放会誌 33 : 723—730, 1973
- 14) Hall H. J.: The effect of hypoxic on the repair of sublethal radiation damage in cultured mammalian cells, *Radiat. Res.* 49 : 405—415, 1972
- 15) Suit, H. and Urano, M.: Repair of sublethal radiation injury in hypoxic cells of C3H mouse mammary carcinoma. *Radiat. Res.* 37 : 423—434, 1969
- 16) Révész, L.: Dependence of dose-fractionation on the oxygenation of tumors. In Révész L. and Scott, O. *Fraction size in radiobiology and radiotherapy*, ed. by Sugahara, T. Tokyo, Igakushoin LTD. 1973, pp. 142—155
- 17) Abe M. et al.: Trials of new forms of radiotherapy for locally advanced bronchogenic carcinoma. *Strahlentherapie* 153 : 149—158, 1977
- 18) Hall, E. J.: Radiation dose-rate: a factor of importance in radiobiology and radiotherapy. *Brit. J. Radiol.* 45 : 81—97, 1972
- 19) 西尾正道, 他: 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
- 20) Adams, G. E. et al.: Electron affinic sensitization, I. A structural basis for chemical radiosensitizers in bacteria. *Int. J. Radiat. Biol.* 15 : 457—471, 1969
- 21) Adams, G. E. et al.: Electron affinic sensitization. A correlation between structures, one electron reduction potentials and efficiencies of Nitroimidazoles as hypoxic cell radiosensitizers. *Radiat. Res.* 67 : 9—20, 1976
- 22) Asquith, J. C. et al.: Electron affinic sensitization. Radiosensitization of hypoxic bacteria and mammalian cells in vitro by some nitroimidazoles and nitro-pyrazoles. *Radiat. Res.* 60 : 108—118, 1974
- 23) Denekamp, J. et al.: Hypoxic cell radiosensitizers, comparative tests of some electron affinic compounds using epidermal cell survival in vivo. *Radiat. Res.* 60 : 119—132, 1974
- 24) McNally, N. J. et al.: The effect of an hypoxic cell sensitizer on tumor growth delay and cell survival implications for cell survival in situ and in vitro. *Brit. J. Cancer* 32 : 610—618, 1975
- 25) Moore, B. A. et al.: Radiosensitizing and toxic effect of the 2-nitroimidazole Ro-07-0582 in hypoxic mammalian cells. *Radiat. Res.* 67 : 459—473, 1976
- 26) Flockhart, I. R. et al.: Some aspects of the metabolism of misonidazole. *Brit. J. Cancer* 37 Suppl. III : 264—267, 1978