

放射線治療後照射野内に発生した悪性腫瘍  
第3報 悪性腫瘍放射線治療後の頭頸部癌

清野 邦弘 守屋 久見子  
渡辺 俊一 小林 敏雄

信州大学医学部放射線医学教室

MALIGNANCIES DEVELOPED IN THE PREVIOUSLY IRRADIATED  
AREA III. THE HEAD AND NECK CANCERS FOLLOWING  
RADIATION THERAPY FOR MALIGNANCIES

Kunihiro KIYONO, Kumiko MORIYA, Toshikazu WATANABE  
and Toshio KOBAYASHI

Department of Radiology, Shinshu University School of Medicine

KIYONO, K., MORIYA, K., WATANABE, T. and KOBAYASHI, T. *Malignancies developed in the previously irradiated area. III. The head and neck cancers following radiation therapy for malignancies.* Shinshu Med. J., 29 : 721-726, 1981

Twelve cases with radiation-induced cancer who had previously been irradiated for malignancies are reported. There were four cases of the maxillary sinus, three cases of the larynx, three cases of the pharynx and one case each of the gingiva and the external ear. All of the cases were squamous cell carcinomas; 9 of the 12 cases occurred in males. In 10 of the 12 cases, the primary malignancies for which the irradiation was given were cancer of the larynx and of the maxillary sinus. The mean age at the time when these patients were first subjected to radiation therapy was 49 years, which was lower than that of the patients with naturally occurring head and neck cancers where the range was from age 56 to age 60. The mean age at the time when the secondary cancers were confirmed was 63 years, with a range from age 41 to age 81. Consequently, the patients irradiated for malignancies had short latent periods with an average of 13.5 years for the development of the secondary cancers, as compared with the patients irradiated for benign diseases where the average was 21 years. The dose of radiation in the site of the secondary cancers was between 4,000 and 7,000 rad in most cases. There was no close correlation between the latent period and the radiation dose.

(Received for publication July 1, 1981)

Key words ; 放射線癌 (radiation cancer in man)  
頭頸部癌 (head and neck cancers)  
放射線治療 (radiation therapy)

I 緒 言

放射線は悪性腫瘍の治癒に大いに貢献している反面、晩発性障害としての放射線発癌が問題となってきた。人における放射線発癌機構に関しては現在もお明らかにされたとはいいい難く、なお長期的な症例の検索と追跡が必要であろうとの考えに立って、我々は、過去30年間に信州大学放射線科を受診した悪性腫瘍患者の記録から、放射線照射野内に発生し、照射が原因と考えられる症例の検索を行ってきた<sup>1)</sup>。古くは職業性被曝、あるいは良性疾患に対する放射線治療による発癌が問題とされたが、近年になり悪性腫瘍に対する照射後、長期間の無癌状態を経て、照射野内に新たに悪性腫瘍が発生した症例(放射線誘発癌)の報告が増えてきている。本論文では、悪性腫瘍(第1癌)の放射線治療後、照射野内に新たな癌(第2癌)の発生をみた症例のうち、頭頸部領域の12例をまとめ検討を加えた。なお、良性疾患に対して照射した部位に生じた

頭頸部の放射線癌7例については、前報<sup>1)</sup>ですでに報告した。

II 検索の対象と方法

1951年より1980年までの30年間に、信州大学放射線科を受診した悪性腫瘍患者のうち、頭頸部領域に対する放射線治療の既往が明らかな頭頸部癌12症例を検討の対象とした(Table 1 参照)。なお、全身性疾患である悪性リンパ腫や、悪性疾患としては経過の長い甲状腺癌を原疾患とする症例で、新たに生じた癌が同一疾患である症例は除いた。

放射線癌の判定基準は、前報で記述した Gooldenらの基準を、原疾患が悪性腫瘍である場合にまで拡大した Arlen ら<sup>2)</sup>に準じた。すなわち、1)発生した腫瘍が組織学的に明らかに悪性腫瘍であり、2)前回照射より今回の悪性腫瘍発生までに5年以上の潜伏期間が存在し、3)放射線照射を受けた組織からの発癌であり、4)第1癌と第2癌の組織型が異なるか、あるいは発生

Table 1. Case summaries of radiation induced head and neck cancers following radiation therapy for malignancies

Case	Age* and sex	Primary cancer		Secondary cancer,** Site	Latent period (year)	Radiation dose*** (rad)	
		Site	Histologic type				
1 KH	63 M	Larynx, R	Squamous cell ca.	Larynx	8	Tele. <sup>60</sup> Co	6,120
2 MM	60 M	" L	"	"	8	"	6,120
3 HM	58 M	" L	"	"	9	"	7,380
4 KM	54 M	" L	"	Hypo-pharynx	11	"	6,000
5 KS	48 M	"	Uncertain	"	33	Ra # and x-ray	3,900-5,500
6 KT	63 M	Maxillary sinus, L	Adenoca.	Epi-pharynx	8	Tele. <sup>60</sup> Co and Ra tube	3,520-4,300
7 TK	35 M	" L	Uncertain	Maxillary sinus, R	7	Tele. <sup>60</sup> Co	1,400-3,000
8 MY	47 M	" R	"	" L	13	Tele. <sup>60</sup> Co and Co seed	3,970-5,800
9 SK	44 F	" R	"	" R	30	Ra (tube?)	
10 WM	42 F	" R	Squamous cell ca.	" R	11	Tele. <sup>60</sup> Co	3,000
11 TH	45 F	Tongue, R	"	Gingiva, R	15	"	6,000
12 MT	32 M	Auditory canal, R	"	Auditory canal, L	9	Tele. <sup>60</sup> Co and Co tube	2,980-3,380

\* Age when irradiated  
 \*\* All cases were squamous cell carcinomas  
 \*\*\* Doses in the site of the secondary cancers  
 # Harmer's modified method

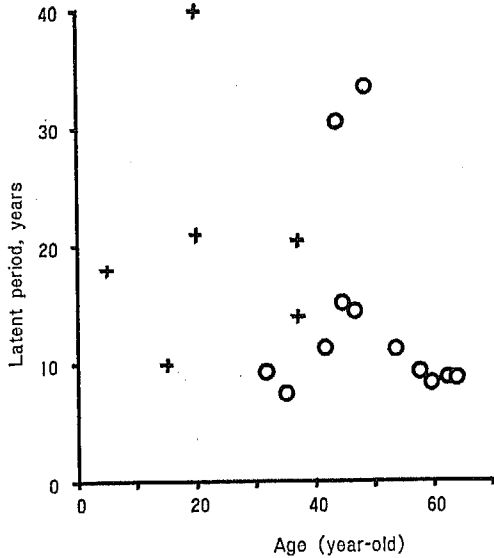


Fig. 1. Latent periods in relation to age of patients in radiation induced head and neck cancers. Irradiation for benign diseases (+) and for malignancies (o).

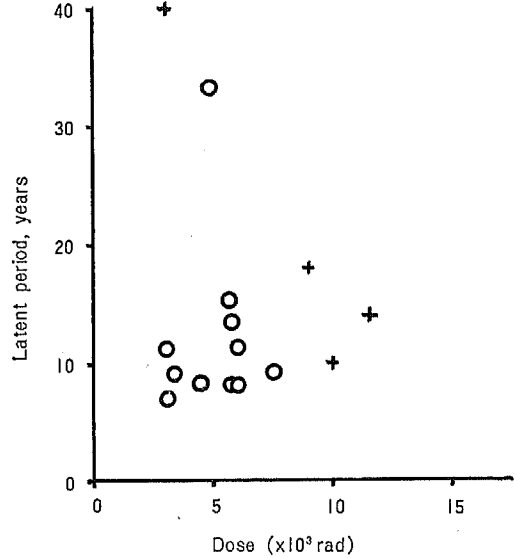


Fig. 2. Latent periods in relation to radiation dose in radiation induced head and neck cancers. Irradiation for benign diseases (+) and for malignancies (o).

部位が異なり、第1癌からの再発が否定できることである。第1と第2の腫瘍の組織型が同一であり、近接した部位に発生した場合には、再発ならびに転移性癌でないと判定することがしばしば困難であり、選択の一部に主観の入ることは止むを得ないと考えられる。しかしその場合には三橋ら<sup>3)</sup>の考え方が参考になろう。すなわち、1)第1の腫瘍が組織型を含めて放射線による根治の可能性が高い疾患であり、2)潜伏期間が10年以上とさらに長く、3)潜伏期が比較的短いと思われる症例でも照射によると思われる組織障害が先行していることなどである。

### III 結 果

臨床的に頭頸部の放射線誘発癌と判定した12症例の概要は、表1のごとくである。放射線治療の目的とされた第1癌の内訳は、喉頭癌、上顎洞癌各5例、舌癌、外耳道癌各1例で、照射時の年齢は32歳～63歳(平均49.3歳)であった。性別にみると男9例、女3例であり、3:1の割合で男性が多かった。組織学的には、腺癌の1例(上顎洞癌)を除き扁平上皮癌(または不明)であった。

放射線誘発癌(第2癌)の内訳は、上顎洞癌4例、

喉頭癌、咽頭癌各3例、口腔(歯肉)癌と外耳道癌各1例で、第1癌と異なる部位に第2癌が発生した症例は7例(第1癌が喉頭癌の場合に下咽頭癌2例、上顎洞癌の場合に上咽頭癌1例と反対側上顎洞癌2例、舌癌の場合に歯肉癌1例、外耳道癌の場合に反対側外耳道癌1例)であった。組織学的には全例扁平上皮癌で、第1癌、第2癌で組織型が異なるものは1例のみであった。年齢は41歳～81歳(平均62.8歳)、潜伏期間は7年～33年(平均13.5年)であった。

第1癌に対する放射線治療は、術前照射として3,000radが照射された上顎洞癌2症例(症例7, 10)を除くと、いずれも6,000rad以上が照射されており、第2癌発生部位における最低の照射線量は、左上顎洞癌に対して放射線治療後右上顎洞癌の発生した例で、1,400～3,000radと推定され、最高は喉頭癌に対して7,380rad照射された例であった。照射時年齢と潜伏期間、あるいは発癌部位の線量をmaximumに見積ったときの線量と潜伏期間との間には、Fig. 1, 2のように、明らかな相関は認められなかった。

なお当科を受診した頭頸部癌の1980年末までの症例数は、喉頭癌295例、上顎洞癌326例、咽頭癌120例、舌癌182例、口腔癌138例であり、放射線誘発癌症例と

Table 2. Naturally occurring and radiation-induced cancers in the head and neck region

Site	All cancers registered*		Radiation-induced-cancer cases				Latent period (year)
	No. of cases	Average age	Primary cancer		Secondary cancer		
			No. of cases	Average age	No. of cases	Average age	
Larynx	292(272)	55.8	5(5)	56.6	3(3)	68.7	8.3
Pharynx	120 (77)	57.1	0		3(3)	72.3	17.3
Maxillary sinus	326(197)	58.4	5(3)	46.2	4(2)	57.3	15.3
Tongue	182 (96)	59.7	1(0)	45	0		
Oral cavity	138 (88)	58.6	0		1(0)	60	15
Ear	17 (12)	57.2	1(1)	32	1(1)	41	9
				49.3	12(9)	62.8	13.5

Values in parentheses indicate number of males

\* Department of Radiology, Shinshu University Hospital, during 1951 to 1980

対照して Table 2 に示した。

#### IV 考 察

A. 放射線癌の発生に関与する因子：悪性腫瘍に対する放射線治療後の発癌症例が報告されだしたのは比較的近年になってからのことであるが、報告される症例数はふえる傾向にある。その中でも咽頭、喉頭などの頭頸部癌は症例数が多く<sup>4)5)</sup>、将来、線量と発癌頻度の関係などを論じうる可能性がある。今回のまとめでは1975年前後に発癌症例が集中していたが、これが何らかの意味を持つか否かについては判断不可能であった。重複腫瘍としての、悪性腫瘍放射線治療後の癌の発生頻度の増加の理由として、早期癌の増加と治療成績の向上による長期生存率の増加が、重複癌の頻度を高めた可能性、病理学的検索の進歩や平均寿命の延長による癌発生頻度の増加などの可能性が論じられている<sup>3)6)</sup>。

良性疾患照射後の発癌に比べて、悪性腫瘍照射後の発癌の場合にはそれが放射線発癌であるのか、あるいは再発であるのかを鑑別することは、偶然的自然重複癌である可能性も含めて難しい問題である。特に長い潜伏期間があるとはいえ、最初の癌と次の癌の組織学的診断が同じであって、さらに発生部位も重複している場合にはその判断が困難である。放射線誘発癌においては、広域あるいは多中心性発生を示す症例が少なくないという報告があり<sup>7)8)</sup>、仮に真の放射線癌であ

っても、初発癌と発生部位が重なる確率が高いであろう。このような事情もあって、放射線癌判定の一手段として組織の慢性放射線変化の存在を重視し、皮膚や深部組織に照射による強い組織障害が残っている症例のみに限定しようという見方もある<sup>7)</sup>。また、初発癌と第2癌とで明らかに組織型が異なるか、発生部位が異なっていない限り、潜伏期間がいかにも長くても晩期再発癌とすべきであろうとの考え方もある<sup>9)</sup>。

本報告では、症例の積み重ねと同時に将来の再検討を待つという意味も含めて、疑わしい例も一応含めて検討した。

B. 治療の対象となった原疾患：喉頭癌と上顎洞癌が最も多くて5例ずつであった。従来の報告でも喉頭癌は多いようであり、上顎洞癌、舌癌も次いで多い<sup>3)7)10)</sup>。

C. 放射線頭頸部癌の発生臓器：過去の報告例では喉頭、咽頭、頸部食道などの発癌例が多く<sup>8)10)</sup>、上顎洞癌、甲状腺癌の報告もみられる。良性疾患照射後の放射線癌の場合と同様に、悪性腫瘍治療後の場合も、下咽頭に好発する傾向がみられる<sup>5)11)</sup>。初めにふれたように、甲状腺悪性腫瘍照射後の甲状腺癌の症例は、検討の対象から除いてある。経験例12例のうち、第1癌と第2癌で組織学的診断が異なった例は1例(症例6)であって、ほかは扁平上皮癌であった。報告例の大部分も扁平上皮癌である<sup>9)11)</sup>。

喉頭癌の3例(症例1～3)は第1癌も喉頭癌であ

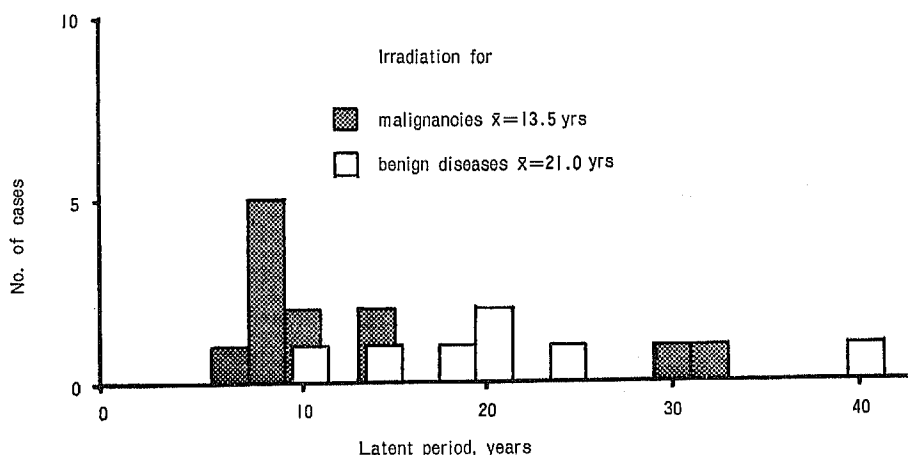


Fig. 3. Distribution of latent periods in radiation induced head and neck cancers

った。組織学的には、第1癌はいずれも polyp または papilla 様発育をしていたものが、第2癌では浸潤性の発育を示しているという相違があるにせよ、潜伏期間も8~9年と比較的短く、再発との鑑別が困難である。進展部位も両側声帯、仮声帯あるいは声門下部に拡がっており、初発部位の決定も不可能であった。上顎洞癌の3例(症例7, 8, 10)も7~13年の潜伏期間であり、また第1癌と発生部位が近接しているために再発癌である可能性を否定できない。報告例にみる上顎洞癌症例もその第1癌はやはり上顎洞癌であることからして、自然発生上顎洞癌の全経過の長さの検討も必要であろうと考えられる。

外耳道癌の報告はまだない。上記症例の場合単なる両側癌あるいは転移である可能性もあるが、そのこと自体も比較的まれなことと考えられる。

D. 発癌年齢：第1癌発生時の平均年齢は49.3歳であって、自然発生癌(56~60歳)と比較して若い傾向にあった(表2参照)。しかし喉頭癌の平均年齢は、自然発生癌と重なっていた。第2癌発生時の年齢は41~81歳(平均62.8歳)であって、これは先に報告した良性疾患照射後の頭頸部癌での22~70歳(平均48歳)<sup>1)</sup>に比べて高齢での発癌であった。しかし、全国的な集計など<sup>3)11)</sup>と比較して大きな相違があるとは思われない。

E. 潜伏期間：本報告では無病期間5年以上を目安として症例の検索を行ったが、全症例が7年以上の潜伏期間であった。悪性腫瘍放射線治療後の第2癌の発

生は5年目以降、それも遠隔部に多く、手術後の第2癌は同一部位、また5年以内に有意に多いという報告<sup>12)</sup>などから、潜伏期間が5年未満の場合は、放射線癌としての積極的な理由が明らかな症例のみが対象とされるべきであろうと考える。本報告での対象例の潜伏期間は7~33年、平均13.5年であった。このうち喉頭癌の潜伏期間が比較的短く、平均8.3年であった。13.5年の潜伏期間は、良性疾患照射後の平均潜伏期間21年<sup>1)</sup>と比較してやや短い(Fig. 3参照)。これは1つには、照射時の年齢が良性疾患照射群での平均26.9歳と比較して高齢であることの反映と考えられるが、ほかに、担癌患者ではもともと発癌に対する内的素因の強いこと、短期間内に大線量が照射されること、再発癌がまぎれ込む可能性があることなどが考慮されよう<sup>3)6)11)</sup>。甲状腺癌を除く頭頸部の放射線誘発癌の潜伏期間を単純に比較した場合、良性疾患照射後で20~30年、悪性腫瘍照射後で10数年になりそうである。照射時の年齢が若いと潜伏期間が長くなるという皮膚の放射線癌でみられた傾向<sup>1)</sup>は、今回の悪性腫瘍照射後発癌例においては見出せなかった。

F. 照射線量：1例を除いて線量の推定が可能であった。1,400~3,000radが最低線量であったが、文献的には2,000rad照射後の頸部食道癌の報告がある<sup>3)</sup>。多くは数千rad以上が照射されている<sup>6)11)</sup>。照射線量の増加とともに発癌率が上昇<sup>13)-15)</sup>、あるいは潜伏期間が短縮する傾向<sup>15)</sup>が認められているが、今回の悪性腫瘍の治療例については、線量が4,000~7,000rad

に集中しており、潜伏期間との間の相関は検討し難い。

放射線誘発癌症例の中に密封小線源を使用した治療例の割合が高いことから、遷延照射の発癌における有効性が論議されている<sup>3)4)</sup>。経験例12例中5例に同様な症例があるが、それを証明する有力な証拠はいまだ見出されない。

## V ま と め

悪性腫瘍の放射線治療後照射野内に生じた頭頸部癌

12症例を検討した。発生臓器は上顎洞4例、喉頭と咽頭各3例、歯肉と外耳道各1例で、いずれも扁平上皮癌であった。放射線治療の目的とされた初発腫瘍は、喉頭癌と上顎洞癌が5例ずつで最も多かった。推定線量の最低は1,400~3,000rad, 平均して49歳で照射を受けて63歳で第2癌が発生し、潜伏期間は平均14年であった。

## 文 献

- 1) 清野邦弘, 守屋久見子, 小林敏雄: 放射線治療後照射野内に発生した悪性腫瘍. 信州医誌, 29: 145-151, 210-215, 1981
- 2) Arlen, M., Higinbotham, A.G., Huvos, A.G., Marcove, R.C., Miller, T. and Shah, I. C.: Radiation-induced sarcoma of bone. *Cancer*, 28: 1087-1099, 1971
- 3) 三橋紀夫, 伊藤 潤, 新部英男: 重複腫瘍と照射歴との関連について. 日本医放会誌, 39: 243-251, 1979
- 4) Seydel, H.G.: The risk of tumor induction in man following medical irradiation for malignant neoplasm. *Cancer*, 35: 1641-1645, 1975
- 5) Sakamoto, A., Sakamoto, G. and Sugano, H.: History of cervical radiation and incidence of carcinoma of the pharynx, larynx, and thyroid. *Cancer*, 44: 718-723, 1979
- 6) 菊池 章, 渡辺長盛, 阿部光延, 久保田恒, 井戸川清行, 石川忠夫: 放射線治療後の頭頸部癌と本邦例の集計. 日本医放会誌, 34: 491-503, 1974
- 7) 佐藤武男, 前田和雄, 高山 将: 頭頸部の Radiation cancer について (36例の報告). 耳鼻咽喉, 44: 861-868, 1972
- 8) Martin, H., Strong, E. and Spiro, R.H.: Radiation-induced skin cancer of the head and neck. *Cancer*, 25: 61-71, 1970
- 9) 坂本穆彦, 内田正興, 坂本吾偉, 菅野晴夫: 照射後に発生した頭頸部領域の悪性腫瘍, 癌の臨, 24: 793-798, 1978
- 10) Schindel, J. and Castoriano, I.M.: Late-appearing (radiation-induced) carcinoma. *Arch Otolaryngol*, 19: 205-210, 1972
- 11) 吉沢康雄, 竹内朋子: 放射線誘発癌症例報告の調査による最低線量の検索. 日本医放会誌, 34: 903-909, 1974
- 12) Kogelnik, H.D.: Über die Häufigkeit von Zweitumoren nach chirurgischer und strahlentherapeutischer Behandlung. *Strahlentherapie*, 153: 163-167, 1977
- 13) Sagerman, R.H., Cassady, J.R., Tretter, P. and Ellsworth, R.M.: Radiation induced neoplasia following external beam therapy for children with retinoblastoma. *Am J Roentgenol*, 105: 529-535, 1969
- 14) Tountas, A.A., Fornasier, V.L. and Harwood, A.R.: Postirradiation sarcoma of bone. *Cancer*, 43: 182-187, 1979
- 15) Takahashi, S.: A statistical study on human cancer induced by medical irradiation. *Nippon Acta Radiol*, 23: 1510-1530, 1964

(56.7.1 受稿)