OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	放射線治療学史(4)
Author(s)	舘野, 之男
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 2005, 65(2), p. 131-138
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/14767
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

特　集

放射線治療学史(4)

舘野　之男

以下は前号(Vol. 65 No.1　2005年1月発行号)よりつづく

放射線治療の発展
―1920年頃から―

I. 乳癌の放射線治療(その2)

1. 乳癌の術後照射は無効

術後照射の有効・無効が臨床データの上で論じられるのは1920年代である.

Perthes[1](1920)は,術後照射を受けたほうが受けなかった症例より再発が多かったと発表し,それまで論理的に考えて効くはずとされていた術後照射の有効性に臨床データから疑問を投げかけた.

一方,1924年Lehmann[2]は3年後再発なしの率が術後照射を行った群で55%,行わなかった群で32%,また5年経っても再発の見られなかった率は,術後照射群で39%,手術のみの群で28%と発表した.術後照射有効という結論である.Béclère[3](1924)も術後照射に効果があるとし,有効無効の分かれ目は治療法の差,つまり,分割照射は良いが,1回大量照射は危険で再発の率も多くなるとしている.これは,10年後の遷延分割照射を先取りした素晴らしい分析である.

1920年代の終わりにもまた同様な議論が繰り返されている.1927年,New YorkのMemorial病院での症例355を調査したLeeの報告では根治手術と放射線の組合わせは根治手術単独の場合より高い5年生存率をえていると結論されているし,Schreiner & Stenstrom[4](1927)の論文でも手術可能乳がんの各種治療法のうち,一番優れた成績を上げたのは,根治手術に術後照射を併用した方法だったと報告している.

しかし,アメリカ外科学会が調査した報告では(Greenough,[5] 1929),9病院から536例を集計分析したところ,根治手術に術前または術後照射を加えても,5年治癒成績は向上していない.手術野内の再発の減少という点に限ってみても,術後予防照射が有効であったことは証明できない.X線照射が有効であることがはっきりしたのは,手術後再発例の治療のみであったという.

とはいえ,一般の治療方針としては手術と術後照射の併用が一般的で,1930年Trout & Peterson[6]がアメリカで138カ所の乳がんの治療方針を調べたところでは,129カ所で手術とX線またはラジウムを併用していると答え,うち83カ所では術後X線照射を,29カ所では術前照射を日常的に用いていると答えている.

2. 術後照射の有効性

術後照射が多数の症例について,統計学的にも信頼できる形で有効であるとの報告が出るようになったのは,1930年も半ばを過ぎてからである.1935年にはMayo診療所のHarrington[7]が3,000余例の症例を分析して,手術時転移の発見された患者群では,術後照射を加えた群のほうが手術だけの群より統計学的に有意に良い5年生存率であったと報告している.

この問題はその後も[1]繰り返し検討され,1937年～1944年のイギリスのRoyal Cancer病院のデータでも腋窩転移の認められた症例では,手術だけより術後照射を加えたほうが明らかに成績が良く,前者の5年生存率が26%であるのに対して,後者は48%とされている(Smithersら[8],1952).

3. 術前照射

乳癌根治手術の補助療法としての放射線は手術後のみでなく,手術前にも照射されることがあった.

StockholmのRadiumhemmetでは,手術操作によって癌細胞がリンパ流あるいは血流中に流れ出して遠隔転移の基を作ること,また手術操作によって癌細胞が手術野内にばらまかれて局所転移を作ることなどの可能性を考慮して,これらを防ぐのには手術前に原発巣に放射線を照射して癌組織の"vitality"を下げておけば良いと考え,1921年から術前照射の研究を組織的に開始した(Ahlbom,[9] 1934).ここの結果では(Nohrman,[10] 1949),術前と術後に照射したグループが,特定の進展度の患者では術後照射だけのグループより良い成績がえられたといい,腋窩に大きく転移の広がった患者での5年生存率が,前者で31.9%と後者のそれの74%という数字に大きい差をつけている.

似たような成績はRichards[11](1948)の報告にも見られる.彼の結論では早期のものは従来の方法と特に変わりはないが,中等度に進んだものでは5年生存率が43%から50%に上がったといい,また非常に進展したものでは,ときに

手術可能な状態にまでなり，5年生存率は大幅に上がったという．

これに対しNew YorkのMemorial病院ではやや違った結論を出している．この病院では1920年代に術前照射を開始した．その結果，術前と術後両方に放射線治療を行った群では良好な治療成績を上げたことが示された(Lee, 1925[12]; 1927[13])．それにもかかわらず，これらの症例ではかなりしばしば，肋骨，鎖骨，肩甲骨の壊死が起きたので，間もなく術前照射は中止された．Adair[14](1949)の意見ではこれは大線量が用いられたからであるというが，このデータが主な論拠となって術前照射はアメリカではあまり普及しなかった．

手術前照射の功績は，これら治療成績の向上という直接の目的に貢献したことのほかに，放射線治療後の組織標本が十分にえられたという副産物にもあった．すなわち，術前照射により，原発巣およびリンパ節転移，その間の正常組織などに対する放射線治療の影響が摘出標本をもとに，従来よりずっと精密に研究されて，その後の乳癌放射線治療が面目を一新するきっかけになった．

4．放射線単独での治療

初期の頃には到底不可能だと考えられて見棄てられていた放射線単独での乳癌の治療も1930年頃になると，その後の治療技術の発達に支えられて，もう一度見直される機運が出てきた．

ラジウムによる治療

第1はラジウムの刺入貼布などによる治療で，1927年Keynes(1927[15]; 1937[16])によって始められたこの方法によれば，原発巣，転移巣など，特定の腫瘍に十分な量の放射線を照射することは，従来のX線による方法に比べれば，ずっと簡単にできた．事実，この方法によって，彼は腋窩に転移の認められない群で61/85(71.4%)，腋窩転移のあった群で27/91(29.3%)という成績を上げ，I期程度の大きさの腫瘍は非常によく治癒できた．

しかし，一般の乳癌の治療に要求される前胸壁から腋窩・鎖骨上窩に及ぶ広範な治療範囲を均等な線量分布でカバーするようなラジウムの配列は実際的でないこと，また大量のラジウムが必要であるので，患者および術者の全身被曝量も相当量に上ることなどから，この治療法はあまり普及しないで終わった．

ラジウムとX線の併用

ラジウムとX線とを巧みに併用して，多数の乳癌患者を放射線だけで治療し，好成績を上げたのはMaisin(1948)である．彼は1931年から1942年までの12年間に，計428例の患者を治療し，I期およびII期の例では124/240(52%)，III期およびIV期例では9/188(5%)というかなり良い5年生存率をえている．

X線治療だけでの5年治癒例

この頃を境にX線治療単独での5年治癒例もいくつか報告され始めた．Pendergrass & Hodes[18](1939)は1902年から1931年までの30年間にX線だけで治療した乳癌例47例を報告している．これらは当然のことながら，ほとんど全例が進行した症例であったが，うち3例に5年治癒を見ている．Evans & Leucutia[19](1939)は1922年～1933年の間に治療した比較的早期(IおよびII期)の乳癌15例のうち9例(60%)にまたIII，IV期75例のうち，3例(4%)に5年治癒をえている．

5．術前照射の経験からX線単独治療へ

フランスのBaclesse[20](1949)は術前照射の際に見られた次のような所見を根拠に，1936年から放射線単独による乳癌治療を開始している．

(1)組織学的に見て，腫瘍がほとんど全部死滅している例では局所再発が見られないこと

(2)局所再発は，進行癌で，かつ放射線による腫瘍の変化が著明でない例にのみ起きており，また局所再発のある例には全例遠隔転移が見られたこと

(3)これらの進行例は，大線量の術前照射の後の手術で，5例の手術死を出したこと

まとめて言えば，放射線で癌細胞を死滅させられないような例では，全例遠隔転移があるといって良いので，手術しても無駄であるばかりでなく，このような例では手術死亡率も高いという主張である．彼はこうした理由から，放射線単独による治療へと踏み切った．

彼の治療法はMaisinと違って180kVのX線だけを用い，当時，頭頸部癌の治療に効果を上げて一躍世界に名を知られた遷延分割照射法によっていた．照射野は乳房へは切線照射で，鎖骨上窩と腋窩へは直接照射するようにとり，6,000～6,800Rで臨床的には腫瘍が消失したという．Baclesseの5年治癒成績はIおよびII期で22/33(67%)，IIIおよびIV期で20/97(21%)という優れたものであった．

6．McWhirterの着眼点

イギリスのMcWhirterは，Baclesseが術前照射の検討から仕事を始めたのに対し，術後照射の検討から研究を開始した．彼の研究の流れは乳がんの次の性質を知っていると理解しやすい．

乳がん治療の主戦場は，原発巣，乳房内転移，腋窩リンパ節転移，鎖骨上窩転移および内胸動脈リンパ節転移の5カ所．この範囲で小さい転移なら放射線で勝ち目がある．

彼は1935年から1940年まで術後照射を丹念に行い，5年生存率30.9%をえていたが，この方法によっては手術単独療法と比べて局所再発は大幅に減ったものの遠隔転移で失敗する率は減らせなかった．

彼はこの原因が主として腋窩リンパ節廓清という手術操作にあると考え，これを廃止する方向で問題解決を図った．しかも腫瘍が乳房内に限局しているときは外科治療の

成績が良いこと，また腋窩に転移がなければこの部の廓清は不要であるし，逆に転移があれば，根治手術を行っても5年治癒成績は非常に悪いという2点を特に考慮し，次のような治療方針をたてた．

7．単純乳房切断と放射線照射の併用

腋窩の転移がどうあろうと，腋窩リンパ節廓清はしない．手術は乳房切断だけに止め，残余は放射線で治療する．放射線は腋窩と鎖骨上窩を一つに含めた照射野で照射すると同時に，手術野も全部一つの照射野に入るように切線照射を行う．彼はこの方針の治療で1941年，1942年の症例で41％の5年生存率（手術可能率49.0％）を記録した（McWhirter, 1948[21]; 1949[22]; 1955[23]）．

これがいかに優れた成績であったかは，伝統的に手術だけで行われてきたMassachusetts総合病院（MGH）の成績と比べるとよくわかる．MGHでは1900年頃15％，1910年代20％程度，1920年代前半30％弱と，次第にその成績を上げてきたが，それ以後は32～36％で頭打ちになっていた（Taylor,[24] 1949）．

しかも，この方法の利点は，当時約1％あった根治手術による手術死を回避できたこと，また約15％の患者に発生していた手術側の腕の浮腫など，根治手術による術後障害を起こさないで済むことにもあった．

しかし，腋窩に手術摘除可能な転移を持つ症例の三分の一（全症例の5％程度）はX線単独では治しきれないことが問題点として議論された．

8．拡大根治手術とどちらがよいか？

1957年頃になると，それまでの手術を拡張して，鎖骨上窩および内胸動脈リンパ節の廓清も行う，いわゆる拡大根治手術が行われるようになった（Urban,[25] 1957; Wangensteen,[26] 1957）．この拡大根治手術とMcWhirter流の単純乳房切断と放射線との併用とはどちらが優れているか？

これに関してKaae & Johansen[27]（1962）は統計学的に良く計画された慎重な比較研究を行っている．乳癌症例，計668例をランダムに2群に分け，A群にはMcWhirter法の治療を，B群には拡大根治手術（鎖骨上窩および第2～第4肋間の内胸動脈リンパ節廓清も加える）をした結果，5年生存率はA 54％，B 55％；5年間再発なしはA 44％，B 38％とほとんど差を認めなかった．

1) Perthes, G.: Erfolge der Brustkrebsbehandlung vor und nach Einführung der prophylaktischen Röntgenbestrahlung der operierten Falle. Zentralbl. Chir., 47: 25–29, 1920
2) Lehmann, J. C.: Weitere Beobachtungen über die postoperative prophylaktishe Bestrahlung des Mammakarzinoms. Zentralbl. Chir., 51: 262–264, 1924
3) Béclère, A.: La roentgenothérapie préventive post-opératoire du cancer du sein. J. Radiol. Électrol., 8: 385–400, 1924
4) Schreiner, B. F. & Stenstrom, A. T.: End-results in five hundred and sixty-three cases of breast cancer. Surg. Gynecol. Obstet., 44: 608–612, 1927
5) Greenough, R. B.: Treatment of malignant diseases with radium and X-rays. Surg. Gynecol. Obstet., 49: 247–258, 1929
6) Trout, H. H. & Peterson, C. H.: Cancer of the breast. Use of radium and Roentgentherapy in conjunction with the radical operation. J. Am. Med. Assoc., 95: 1307–1310, 1930
7) Harrington, S. W.: Unilateral carcinoma of the breast treated by surgical operation and radiation. Surg. Gynecol. Obstet., 60: 499–504, 1935
8) Smithers, D. W., Rigby-Jones, P., Galton, D. A. G. & Payne, P. M.: Cancer of the breast, a review. Brit. J. Radiol. Suppl., 4, 1952
9) Ahlbom, H.: Preoperative Roentgen treatment of mammary tumors at Radiumhemmet. Acta. Chir. Scand., 74: 474–476, 1934
10) Nohrman, B. A.: Cancer of the breast. Acta Radiol. Suppl., 77, 1949
11) Richards, G. E.: Mammary cancer. The place of surgery and of radiotherapy in its management. Part I. A study of some of the factors which determine success or failure in treatment. Brit. J. Radiol., 21: 109–127, 1948
12) Lee, B. J. & Herendeen, R. E.: An evaluation of pre-operative and post-operative radiation in the treatment of mammary carcinoma; A preliminary report. Ann. Surg., 82: 404–412, 1925
13) Lee, B. J.: Survey of five-year results in the treatment of 355 cases of mammary carcinoma at the Memorial Hospital, an estimate of therapeutic value of irradiation alone and in conjunction with surgery. Trans. Am. Surg. Assoc., 45: 445–472, 1927
14) Adair, F. E.: The use of irradiation, surgery, and hormones in breast cancer. Proc. Roy. Soc. Med., 42: 468–474, 1949
15) Keynes, G.: Radium treatment of carcinoma of the breast. St. Bart's Hospital Med. Rep., 60: 91–95, 1927
16) Keynes, G.: The place of radium in the treatment of cancer of the breast. Ann. Surg., 106: 619–630, 1937
17) Le role des radiations dans le traitment du cancer sein. J. Radiol. Electrol., 29: 363–401, 1948
18) Pendergrass, E. P. & Hodes, P. J.: Further observations on carcinoma of the breast. Am. J. Roentgenol., 42: 393–403, 1939
19) Evans, W. A. & Leucutia, T.: Deep Roentgen-ray therapy of mammary carcinoma. Am. J. Roentgenol., 42: 866–882, 1939
20) Baclesse, F.: Roentgen therapy as the sole method of treatment of cancer of the breast. Am. J. Roentgenol., 62: 311–319, 1949
21) McWhirter, R.: The value of simple mastectomy and radiotherapy in the treament of carcinoma of the breast. Brit. J. Radiol., 21: 599–610, 1948
22) McWhirter, R.: Cancer of the breast. Am. J. Roentgenol., 62: 335–340, 1949
23) McWhirter, R.: Simple mastectomy and radiotherapy in the treatment of breast cancer. Bri. J. Radiol., 28: 128–139, 1955
24) Taylor, G. W.: Treatment and results in cancer of the breast. Am. J. Roentgenol., 62: 341–344, 1949
25) Urban, J. A.: Radical mastectomy with en bloc in continuity resection of the internal mammary lymphnode chain. Am. J. Roentgenol., 77: 431–437, 1957
26) Wangensteen, O. H.: Another look at the super-radical operation

for breast cancer. Surgery, 41: 857–861, 1957
27) Kaae, S. & Johansen, H.: Breast cancer. Five year results: Two random series of simple mastectomy with postoperative irradiation versus extended radical mastectomy. Am. J. Roentgenol., 87: 82–88 1962

II. 子宮癌治療におけるパリ法とマンチェスター法

1. 弱線長時間照射法

パリの人達も第一次世界大戦後ラジウム治療を再開したが，混乱はしばらく続いた．

1922年に至ってパリは重要な決断をした．1920年ごろからラジウム研究所で行われていた方法を標準法として採用すること，およびすべての患者の治療をRegaudの直接の指揮下で行うことの2点である．このとき採用された標準治療法は，ストックホルムの人達の方法と比べると使用するラジウム量が少なく，連続5日間照射する点に特長があり，先に紹介したRegaudの実験という裏付けもあったことから，弱線長時間照射法とかパリ法とか呼ばれた．

パリ法は，細かい点では患者により時代によりやや変化が見られるが，1927年のLenz[28]の論文では以下のようになっている．

子宮腔内に通したゾンデの中に13.33mgのラジウム管二つと6.6mgのもの一つ，計3本のラジウム管を挿入する．膣内には13.33mgのラジウム管がそれぞれ1本ずつ入った円柱状のコルク2本を，バネで連ねて窮隆部に入れ，子宮付属器になるべく近く位置するよう膣壁に密着させ，かつ膀胱および直腸への線量を少なくするようラジウム管を垂直に位置させて固定する．照射は1日に1回ずつ，ごく短時間清拭のために取り出すが，Regaudの原則に従って5日間(120hr)連続で行う．したがって照射量は子宮腔内の分で約4,000mg・hr，膣内の分で約3,200mg・hrであるが，これらは後に幾分か変更されて，それぞれ4,000mg・hrずつとされ，外部照射も追加された．

ここの治療成績は手技の固まった1923年以後とそれ以前に分けて見ると(Lacassagne,[29] 1932)，5年治癒成績は次表のように1923年以後が目立って良い．

	病期 I	II	III
1919–1922	33%	26%	8%
1923–1926	86%	42%	30%

ラジウム研究所での放射線治療成績と当時パリで手術の優位を主張してWertheimの根治手術を行っていたFaureの治療成績の比較はRegaudの古典的な論文に見えて興味深い(Regaud,[30] 1935)．

	放射線治療(Regaud)			
	症例数	5年治癒	治癒率%	致死率%
合計	380	124	32	2
病期 I	29	23	79	
II	121	50	41	
III	179	50	27	
IV	51	1	2	

	根治手術(Faure)			
	症例数	5年治癒	治癒率%	致死率%
合計	90	30	33	19
病期 I	54	22	40	7
II	36	8	22	36

その結果は，5年治癒率で言っても，適用範囲の広さから言っても，致死率の低さから言っても圧到的にラジウム治療のほうが優れていることを示していた．

2. ラジウム治療とX線治療の統一

ストックホルムでもパリでも，ラジウム治療は，何ミリグラムのラジウムを何時間使うか，という形で行われていたが，1928年，X線の単位がrで表されるようになって以来，ラジウム治療の線量もr単位で把握しようとする努力が開始された．この問題に系統的に取り組んだのは，イギリスManchesterのHolt Radium Instituteで，1933年にはPaterson & Parkerが貼布治療の場合の，また1938年には組織内刺入照射の場合の体系を発表している．しかし，子宮頸がん治療の場合は，照射を要する範囲も，したがってラジウムの配列法もこれらとは全く違うので，別種の取り扱い法を考案せねばならなかった．

ラジウム腔内照射の場合の女性骨盤内の線量分布をr単位で表わした報告としては，New YorkのMemorial 病院のArneson[31] (1936)のものが早いが，Holt Radium Instituteでの同種の研究は，1938年Tod & Meredith[32]により，いわゆるマンチェスター法と呼ばれる治療体系となった．

マンチェスター法には三つの特色がある．

第一は，線量を規定するためにAおよびBの2点を一種の作業仮説として定義したことである．A点は子宮の内腔から側方へ2cm，かつ膣穹隆部から子宮軸方向へ2cmの点と定められ，B点はA点の高さで中心部から5cm側方と定められた．A点は正常組織の耐容線量の鍵を握る傍子宮組織“paracervical triangle”に相当し，B点は子宮頸部からの第一次リンパ節で転移の好発する閉鎖筋リンパ節の位置に相当するとする考え方である．

第二は，膣内挿入用具であるVaginal applicatorをラジウム管の周りの等線量曲線の形に作ったことで，これは形が卵形になったことから“Ovoid”と呼ばれた．

第三は，A点の線量率が大約一定になるよう子宮腔内管やOvoidの組み合わせを種々作り，実用上，線量計算を簡単

にしたことである．

Holt Radium Instituteでのラジウム治療は第1回48hrの挿入―5日間の休止―第2回48hrの挿入の，全体で9日間のタイムスケジュールで行われた．線量はA点での線量が傍子宮組織の最大耐容線量と考えられる7,200rとなるように調節された．その際のB点の線量は，もちろん膣の伸展度その他によって個人差が大きいが，平均的には2,400rと計算された．

B点の線量は扁平上皮癌に対する殺癌線量にはるかに足りないので閉鎖筋リンパ節を治療する必要のある場合は外部照射の追加が必須と考えられた．しかしながら，当時この研究所で使用していた200kV級のX線装置では，重大な副作用なしに傍子宮組織に投入できる最大の線量は，4,000r/5週にしか過ぎなかったので傍子宮組織にまで進展した癌の治療は，なおしばらくの間線量不足に悩まされねばならなかった．それでもこの研究所での治療成績は，一時代前のパリ法やストックホルム法の成績に比べてかなり向上していて，1940年から1944年までの5年間に取り扱った症例の5年生存率は，初期の癌809例で54％，晩期の癌733例で24％となっている(Patersonら[33]，1950)．

28) Lenz, M.: Radiotherapy of cancer of the cervix at the Radium Institute, Paris, France. Am. J. Roentgenol., 17: 335–342, 1927

29) Lacassagne, A.: Results of the treatment of cancer of the cervix uteri. Brit. Med. J., 1932(2): 912–913, 1932

30) Regaud, C.: Quelques problémes relatifs au traitement radiothérapique des épitheliomas cervico-utérins. Cancer, (Bruxelles), 12: 93–112, 1935

31) Arneson, A. N.: Distribution of radiation within the average female pelvis for different methods of applying radium to the cervix. Radiol., 17: 1–20, 1936

32) Tod, M. C. & Meredith, W. J.: Dosage system for use in the treatment of cancer of the uterine cervix. Brit. J. Radiol., 11: 809–823, 1938

33) Paterson, R., Tod, M. & Russell, M.: The results of radium and X-ray therapy in malignant disease. Livingston, Edinburgh, 1950

III. ホジキン病

1．ホジキン病

ホジキン病と呼ばれる疾患が注目されるようになったのは，1832年イギリスのHodgkinが系統的リンパ節腫脹と脾腫を伴う患者7例を報告したのが端緒である．しかし，同様な症状を伴う疾患は多種あり，彼の報告したもののうち3例，あるいはせいぜい4例が今日いうホジキン病であるだろうとさえいわれている．

ホジキン病は特に白血病のある種の状態に良く似ており，これがはっきり区別されるようになったのは19世紀の後半である．また，これの病理組織像が詳しく調べられて，この疾患の組織中に見られる特徴ある巨大細胞(Sternbergの細胞)などが記載され，ホジキン病が病理学の面からもはっきりした一つの疾患と考えられるようになったのは1898年のSternbergの業績によってである．

したがって，X線治療が始まった頃のホジキン病は，臨床では系統的にリンパ節腫脹を来す白血病などといっしょに取り扱われていたことが多く，初期の放射線治療の文献でも当然，区別していない．

2．つかの間の希望の星―最初の放射線治療

X線で治療した最初のホジキン病は1002年Puseyの報告に出ているものだという．この症例については1903年Senn[34]による詳しい報告がある．頸部両側に生じたリンパ節腫脹のある患者で，一側は外科的に切除したが，他側にも腫瘤が生じたので，この部に対してX線照射が行われた．腫瘤は照射によって劇的に縮小したと記載されており，X線治療の将来に明るい希望を抱かせた．

このあと，いくつかの治療報告が続くが，X線照射によって縮小した腫瘍もすぐ回復して効果が一時的にしかすぎないこと，全体の疾患の進展もX線によって何ら影響されないことがはっきりするのに時間はかからなかった．1902年のWilliams[35]の論文にはすでに“Hodgkin氏病に対するX線の効果は長続きしない”と記されている．

それでもなお，当時，治療に用いられていたさまざまの薬物，たとえばヒ素剤やツベルクリンに比べればX線の効果ははっきりしていたし，外科手術もごく特殊な場合にしか効果を上げず，かえって病気を広がらせるとして恐れられていたので，X線はホジキン病の治療に第1番目に試みるべき治療法とみなされ，数多くの治療が行われた．

3．対症療法だけだった

以上の情勢を反映して1920年までのホジキン病のX線治療は“対症療法”だけといって良い．たとえば1923年のDesjardins & Ford[36]の報告でも1915年から1920年までに治療した73例が取り扱われているが，数例の例外を除いて全例“対症療法的”に治療，すなわち，リンパ節の腫脹が認められた所に，その都度，腫脹をとることをねらって照射を行ったものである．

このような治療法は，原理的にはSennの時代と全く同じであるので，その後のX線装置の発達があるにしろ，治療成績はほとんど改善されなかったのは当然であろう．事実彼らの報告ではX線治療を行っても，照射野に入っていなかった部位はもちろん，いったん照射した部位にも再発が出てきて，患者は遅かれ早かれ死にいたることが記されている．5年生存例にしても，彼らは7例(9.5％)を報告しているが，この病気では経過の長いものが少数ながらあって，治療せずともこの程度の5年生存率をうることがあるので，ただちにこれが治療の効果だとするわけにはいかない．

4．治療に必要な線量と範囲―1920年代の蓄積

1920年代にはホジキン病の放射線治療に関して，いくつ

かの積極的な試みが行われた．

一つは照射線量に関するもので，Erlangenの人たちは従来ごく少量のX線でも効果があると信じられていたホジキン病に対しても1回大量照射を行っている．この方法では局所の治療結果は疑いなく優れたもので，局所の再発は少なくなったが，全身の反応は強く，縦隔部の腫瘍に照射を受けた例の中には急性の放射線障害の一つとして浮腫が発現し，数時間内に死亡したものもあるという(Gilbert,[37] 1939)．

ラジウム治療も試みられた．これもまた，局所の治療では良い成績を上げたが，生存率を上げるところまではいかなかった．

もう一つは照射野に関するもので，この疾患が全身のリンパ節を侵す系統的疾患であるとの認識から，広い範囲のリンパ節の照射を狙った研究である．たとえば，1923年Chaul & Langeは躯幹全部を上下二つの照射野で覆い，おのおの腹側および背側の2方向から照射する方法を提案している．

前述のDesjardinsが従来の治療法を“対症療法的”だとし，新たに“系統的治療法”と称して1923年提唱した方法もほとんど同様である．さらに，1927年にはTeschendorf[38]が全身を1回に照射する方法を発表している．

しかし，これらの方法ではいずれもひどい障害なしに照射できる線量はきわめて少なく，その量では疾患自体をコントロールすることさえできなかった．

失敗に終わったとはいえ，以上のようなさまざまな試みを通じて，1920年代にはホジキン病の治療には“相当広範囲”に“相当な線量”を照射する必要があることが明らかにされたといって良い．しかし，これら二つの要請を「両立」させた有効な照射法が生み出されるには，同じく1920～1930年代に完成した線量測定法，200kV級の治療用X線装置，遷延分割照射法などの開発を待たねばならなかったようである．

5．Gilbertの治療法

1939年スイスのGilbertはホジキン病治療史上一時代を画する論文を発表した．彼の照射野の設定法は“系統的照射法”の系列をつぐものであるが，極端に大きい照射野では副作用が早く起きて必要線量を照射できないと考えて，最大400cm^{2}までの照射野をいくつも組み合わせ，それを順次照射して行くことによって，結果的には系統的照射に近づくようにしたものである．

系統的照射にどこまで近づけるかは疾患の進展度によって異なり，彼は一応の基準として疾患に明らかに侵されている部分と，その疑いのある部分とを照射すべきだとしている．

この照射法は多数の照射野を順次照射するという方法のために必然的に当時，頭頸部癌の治療に効果を上げて世評の高かった遷延分割照射法の原理も取り入れることになり，各照射野はおよそ2日おきに照射している．照射線量は1回最大250Rまでで腫瘍の大きいときはずっと少ない線量から始めた．総線量は，明らかには記述されていないが，感受性の高い腫瘍でも最低500Rは必要であるとして，比較的大線量を投与していた．彼は1929年頃からこの方法で治療を行い始め，34例中13例(34.2%)という当時としては驚くべき高い5年生存をうることに成功している．

Gilbertの治療はその着想も方法も結果もすばらしいものであるが，不幸にしてすぐには広い範囲の賛同者をうることはできなかった．その理由は明らかではないが，Gilbertのホームグラウンドがスイスであるという地理的条件が災したことのほかに，ホジキン病は全身疾患であるから局所に対する放射線治療で治るはずがないとする先入観が広く行きわたっていたこともその理由の一つと考えられ，一部ではGilbertの成績は疑いの目をもって見られてさえいた．

したがって，Gilbertの論文以後も，ホジキン病の放射線治療に関しては積極的に照射して患者の全身状態を悪くする危険をおかすよりは，腫瘤だけを目標に小さい照射野で比較的小線量を照射する“姑息な方法”を良しとする意見が相変らず大勢を占めていた．そこへ登場したのが，ナイトロジェン・マスタードを初めとする癌化学療法剤である．

6．癌化学療法剤の登場

第一次世界大戦で毒ガスとして使われたマスタードガスが，皮膚炎，肺炎を起こすだけでなく，全身の造血臓器や消化管にも影響を与えることは，戦後も引き続いて行われていた研究で明らかにされた．マスタードガスに実験腫瘍の発育を阻害する作用のあることが発見されたのも，これらの研究の中でである(Berenblum,[39] 1935)．しかし，間もなく始まった第二次世界大戦のために，これらマスタードガス関係の研究は公開されなくなった．

第二次世界大戦が終わった翌年の1946年4月5日，マスタードガスおよびその誘導体のナイトロジェン・マスタードおよびサルファ・マスタードが戦時中アメリカで抗癌剤として開発されていたことが明らかにされた(Gilmanら[40], 1946)．その報告によると，1942年から臨床試験が始められて，Gilmanらは種々の末期癌6例に投与している．これら臨床例のなかで特に効果のいちじるしかったのはホジキン病の2例で，注射を何回か行ううちに，大きな腫瘍塊が急速に消えていったという．この経験に勇気をえて彼らはアメリカ内のいくつかのグループと臨床研究を始め，1945年末には約150例の経験を積むに至っている．これらの治療成績は1946年中にRhoadsら[41]，Goodmanら[42]によって次々と公表された．

Goodmanらの臨床試験の成績では，この物質がホジキン病，リンパ肉腫および白血病に有効で，なかでもホジキン病は最も希望のもてる治療対象とされた．彼らの取り扱ったホジキン病54例について見ると，いずれも末期でかつX線治療にも反応しなかった患者ばかりであるが，どの例にも何らかの好影響が見られている．すなわち，治療によって腫瘤は急速に縮小に向かい，ときには完全に消失するうえに，ほとんど全部の患者で，食欲，体重，体力の回復が見られた．また発熱のある例ではそれが治まったというし，

さらに何例かでは職場に復帰することさえできている．この治療により疾患が緩解している期間は最低のもので2週間，長いものでは7カ月後なお異常なく経過観察中であると報告された．

以上のような癌化学療法剤の出現は，ホジキン病の全身療法を可能にしたものと受けとられ，またたく間に普及した．その結果，ホジキン病の治療方針は大幅に変更され，それまで主役の地位を占めていた放射線はほとんど顧みられなくなり，せいぜいが，ごく初期の単発性のものに使われるだけとなった．

7．放射線治療の再認識

1946年以後一世を風靡した癌の化学療法はその後も次々と新しい薬剤が紹介されて注目を引き続けたが，これらによるホジキン病の治療成績は，短期的にはともかくとして，長い目で見ると期待はずれであることが徐々に明らかになってきた．しかもなお，がっかりさせられることは，次々と登場した新しい薬剤によってもその治療成績はほとんど向上していないこともわかってきた．たとえば，Israelsら(1958)の報告ではホジキン病の化学療法で6カ月以上無症状の期間がえられた例は11%，それに反して全く効果のえられなかった例は35%もあるとしている．

一方，化学療法全盛時代にもずっと放射線治療を続けてきた人たちがごく少数ながらいた．たとえばイギリスManchesterのEasson(1966)，カナダTorontoのPeters(1966)，アメリカPalo AltoのKaplan(1966)などで，この人たちの治療成績が1965年秋，アメリカ癌学会が主催した二つのシンポジウムで発表されると，その優秀さはにわかに人々の注目の的となった．

Easson[43](1966)の報告によると，イギリスManchesterのChristie病院では，1934年から1959年までの間に1,274例の組織学的に確認されたホジキン病の放射線治療を施行しており，その成績は限局性のステージのものでは5年生存55%，15年生存40%と非常に優れたものであるという．また，進展した病期のものでも5年生存19%，15年生存12%がえられていたという．これらの成績は前述のIsraelsらの化学療法によるものと比較すると格段に優れていることは一目瞭然である．Eassonはさらに論を進めて，放射線治療症例のうち10年以上生存例の平均寿命は同年齢，同性の正常人と同じであるところから，10年以上生存例については従来の緩解という言葉の代わりに"治癒"という言葉を使っても良いと主張している．

Eassonの報告に見られる治療法は，主として限局性のホジキン病にねらいをつけたもので，系統的なリンパ節の照射は行っていない．しかし，腫脹したリンパ節の外縁から上下とも5～7cm遠方まで照射されるように照射野を大きく1個設定し，その照射野で可能な限りの最大量の照射を行っている．結果として彼が投入できた線量は20～30cmの長さの照射野で，2,500－2,750rad/3週以上であるといい，超高圧X線を用いるならば3～4週あたり3,000－4,000radが可能であろうとしている．

一方，Peters(1966[44]; 1966[45])はGilbertの方法を継承して隣接領域の予防照射を熱心に行っていた．彼の病院の1928年から1954年までの症例を分析した結果では，隣接領域の予防照射も行い，そのうえに主腫瘤に2,500R以上照射できた群の5年生存率は59%，2,500R以下しか照射できなかった群では44%であるという．これに対して腫瘍部だけを照射し，隣接領域の予防照射を行わなかった群の成績はずっと悪く，2,500R以上で27%，2,500R以下ではわずか12%の5年生存しかえられなかったという．彼は特に，横隔膜の上下にわたって広くリンパ節を侵された群でも，広範囲に2,500R以上照射したものに30%以上の5年生存例をえていることを強調し，積極的な放射線治療の有効性を主張している．

いずれにせよ，これらの成績は化学療法の成績とは比べものにならないほど良いものであるので，この頃を境にホジキン病の治療は再び放射線へと大きく傾いた．

8．マントル照射

その後，Kaplan[47](1968)は予防照射を効果的に行なう目的でホジキン病の進展型式を詳しく調べ，そこに見られた規則性を考慮してマントル照射(Mantle-field technic)を提案した．この方法によれば，予防照射の範囲を合理的に節約できて，ホジキン病の治療に要請される"相当広範囲"と"相当な線量"の両立を有利に取り計らうことができる．

とはいえ，ワルダイエル輪，頸部リンパ節，鎖骨リンパ節，腋窩リンパ節，縦隔リンパ節，肺門リンパ節，肘リンパ節をカバーするマントル照射は照射野が大きくならざるをえず，Kaplanは，大きな照射野と散乱の少ない放射線(容積線量を減らせる)が利用できること，などを考慮して，リニヤアクセラレータのX線を用いて，この方法を実現している．照射線量は，腫瘍の部位で4,500rad，周囲のリンパ節領域で4,000radである．

この照射法と車の両輪をなす病期分類については，Kaplanらが1971年に発表したAnn-Arbor病期分類(Carboneら[48]，1971)が長い間用いられた．

さらに逆Y字とよばれる傍大動脈リンパ節，脾，腸骨リンパ節，鼠経，大腿リンパ節をカバーする照射野も考案され，マントルと逆Y字，両者を照射するのを全リンパ節照射，マントルと逆Y字の一部(傍大動脈リンパ節と脾)を照射するのを亜全リンパ節照射という．

Kaplan以後，放射線治療と化学療法は，およそのところI期，II期は放射線という時代が長く続いたが，1980年代の中頃は，二次発がんその他，晩期障害が問題になり始めた．

34) Senn, N.: Therapeutic value of the Roentgen-rays in the treatment of pseudoleucaemia. N. Y. Med. J., 77: 665–668, 1903
35) Williams, F. H.: The good effects of the X-rays in Hodgkin's disease are not permanent. Boston Med. Surg. J., p. 365, 1902
36) Desjardins, A. U. & Ford, F. A.: Hodgkin's disease and

lymphosarcoma: A clinical and statistical study. J. Am. Med. Assoc., 81: 925–927, 1923
37) Gilbert, R.: Radiotherapy in Hodgkin's disease. Am. J. Roentgenol., 41: 198–241, 1939
38) Teschendorf, W.: Über Bestrahlung des ganzen menschliclhen Körpers bei Blutklrankheiten. Shrahlentherapie, 26: 720–728, 1927
39) Berenblum, I.: Experimental inhibition of tumor induction by mustard gas and other compounds. J. Path. Bact., 40: 549–558, 1935
40) Gilman, A. & Philips, F. S.: The biological actions and therapeutic applications of the 13-chloroethyl amines and sulfides. Science, 103: 409–415, 1946
41) Rhoads, C. P.: Nitrogen mustard in the treatment of neoplastic disease. J. Am. Med. Assoc., 131: 656–658, 1946
42) Goodman, L. S., Wintrobe, M. M., Dameshek, W., Goodman, M. J., Gilman, A. & Mclennan, M. T.: Nitrogen mustard therapy. Use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. J. Am. Med. Assoc., 132: 126–132, 1946
43) Easson, E. C.: Possibilities for the cure of Hodgkin's disease. Cancer, 19: 345－350, 1966
44) Peters, M. V.: Résultats lointains du traitement de la maladie de Hodgkin. Nouv. Rev. Franz. Hémat., 6: 60–73, 1966
45) Peters, M. V.: Prophylactic treatment of adjacent areas in Hodgkin's disease. Cancer Res., 26: 1232–1243, 1966
46) Kaplan, H. S.: Role of intensive radiotherapy in the management of Hodgkin's disease. Cancer, 19: 356–367, 1966
47) Kaplan, H. S.: Clinical evalualion and radiotherapic management of Hodgkin's disease and the malignant lymphomas. New England J. Med., 278: 892–899, 1968
48) Carbone P. P., et al.: Report of the committee on Hodgikin's disease staging procedures. Cancer Res., 31: 1860–1861, 1971