The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	短期小分割放射線治療の評価
Author(s)	入江, 五朗
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1978, 38(4), p. 354-370
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17734
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

宿題報告

短期小分割放射線治療の評価

北海道大学医学部　放射線医学講座
入　江　　五　朗

Evaluation of Short Term Radiotherapy with Small Number of Fractions

Goro Irie
Department of Radiology, Hokkaido University School of Medicine

Research Code No.: *600*
Key Wards: *Radiotherapy, Fractionation*

Since April of 1972 our department has started a clinical trial to evaluate radiotherapy with 16 fractions in 4 weeks. The purpose of the trial was to study the possibility of the routine use of short course radiotherapy to shorten the waiting time of cancer patients for radiotherapy. To know the results as early as possible, we tried as far as possible to maintain the physical accuracy of the treatment using plastic shells to fix the patients to the therapy machines and to keep close follow up records by the help of a computer aided information system developed in our department.

Survival rates of those with laryngeal cancer, cancer of the maxillary sinus and cancer of the oral tongue treated by the 16 fractions radiotherapy, were at least as good as could be expected for radiotherapy of the usual fractionation.

It was shown that a few percent difference in dose (5250 and 5500 rad) makes more than 30% difference in the local control rate in laryngeal cancer.

For cancer of the maxillary sinus the tendency of decrease in survival rate as the irradiated dose increases when the doses were more than 5500 rad, was shown.

According to our present data more than 16 fractions appeared to be better for external radiotherapy on cancer of the uterine cervix.

Radiation damages resulting in late subcutaneous fibrosis, radiation myelitis, diarrhea and radiation related eosinophilia were analyzed.

The result of the studies on those radiation damages showed the effect of the fraction number (N) was stronger and the effect of time (T) was weaker than expected by Ellis' formula and the power of 0.58 for N and 0.023 for T seemed to be better.

I. はじめに

北海道大学医学部附属病院放射線科では，放射線治療の処理能力向上のために，昭和47年4月から約5年間，少ない回数の照射を短期間で行なう治療（短期小分割放射線治療と名付けた）を志向して，トライアルを行なつた．

処理能力の向上は地域的な特殊性から必要な事であつたが，短期小分割照射は研究対象としても，分割法の限界を知る上で重要であり，魅力的なものである．

1944年 Strandqvist[1)2)] に始まる分割法と効果の定式化は，Ellis[2)] の NSD, Orton[3)] の TDF,

Kirk[4] の CRE 等の導入によつて利用しやすくなり，治療計画の立案，データの集計によく使用されている．しかし，これ等の概念は臨床経験から，帰納されたものなので，新しい分割法に適用する場合は慎重でなければならない．勿論，普通の分割の範囲でも，異なつた分割法で，正常組織の反応を同じにしたい場合等は良い指標となるが，癌に関しての意義は必ずしも明確でない．

放射線生物学の発展も目覚しいが，その中から放射線治療の実際的な指針を得る事は現在まだ困難であると言われている[5]．

したがつて癌の放射線治療の中で，分割法のもつ意義はどの程度であるのか，正常組織の障害について，NSD 等の概念がどこ迄正しいのか，等の疑問に答えるためには，臨床上の確実な事実をもとに，一歩づつ，結論を得て行く以外に近道はない．本論文も，その小さな一歩になる事が出来れば著者の望外の喜びである．

この論文では，我々が過去5年間に亘つて行なつた，16回4週間という特殊な分割照射法について報告する．但し，限られた観察期間なので，比較的症例数の多い，喉頭癌，上顎洞癌，舌癌，子宮癌患者の生存率，治癒率と，晩期皮下硬結，放射線脊髄炎，下痢，Radiation Related Eosinophilia (RRE) 等の著名な放射線障害の分析が主である．

しかし，照射線量の精度維持の研究，治療法の評価や追跡調査のための情報処理システムの開発，治癒率推定の研究等も本報告と不可分なので，それ等の概略についても述べる．

II. 治療装置

当施設には Table 1に示す治療装置がある．しかし，直線加速機は，設置が昭和52年3月であり，本報告はこれによる治療例を含まない．ベータートロンは電子線治療専用にしており，これによる治療例も含んでいない．

結局，本報告では，外照射として Co-60遠隔照射装置を使用した患者のみが対象である．

III. 治療の精度

照射線量の精度，線量分布と局所解剖の良い対応，それ等の高い再現性等を維持する事は，基本的であるが，仲々困難な問題である．しかし，この保障がなければ，分割法の様な，微妙な線量差を問題にする研究が成立しないばかりでなく，放射線治療そのものが主観的な線量判断，個人差の強調，治療の個別化，経験万能主義等と言う前近代的な状態に停滞する恐れすらある．

Table 1　Radiotherapy machines

Telecobalt unit	(Toshiba RCA-120-A1) ca. 2500Ci
Betatron	(Shimazu BT-32) maximum energy 32MeV
Ralstron	(Shimazu MTSW-20A) ^{60}Co ca. 3Ci×5
Linear accelerator	(Toshiba LMR-15) maximum energy 15MeV
Planning X ray unit	(Shimazu RH-5)

我々は以上の認識から線量測定の訓練，プラスチック鋳型 (shell) による患者固定法の開発，再現性向上の研究等を行なつて物理的な精度に疑問を残さない様に最善をつくした．これ等については，すでに当施設から報告[6)~8)]されているが要約すると以下の如くである．

Co-60遠隔照射装置の出力は，指帽型の線量計で毎週測定したが，毎月第一回目の測定結果を図示したのが Fig. 1である．この間，理論的な Co-60の減衰と1%以上の差を示した事は殆んどなかつた．昭和50年中旬の較正後数回，1%以上の差を示したのみであつた．

再現性の検討のために，shell を用いて，wedge pair の照射をした上顎洞癌患者2名と左右対向照射をした喉頭癌患者1名について，毎回治療線錐による cobaltography を行なつた．各患者当り32枚のフィルムについて検討したが全く変化を検出できなかつた．

患者の固定については，昭和48年1月から約2年間に，延べ2,118名，4,312照射野について，front pointer を利用して照射前後の照射野中心の移動を計測した．最も動きの大きかつた上顎洞癌の結果を Fig. 2に示した．毎回の照射中に1mm以上の動きを示したもの4.6%，2mm 以上1.1%で

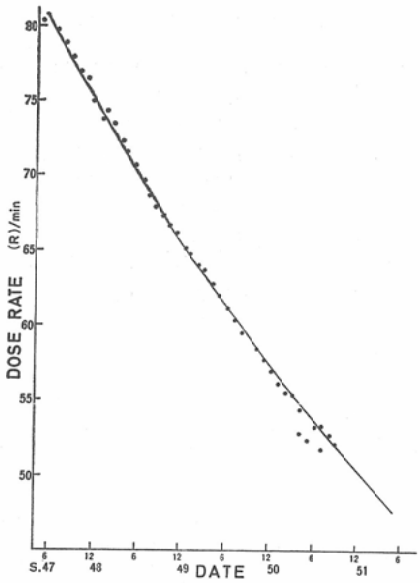


Fig. 1　Measured out-put dose of Co-60 teletherapy unit plotted monthly for about three years. Solid line represents the calculated attenuation of Co-60 with half life of 5.263 years.

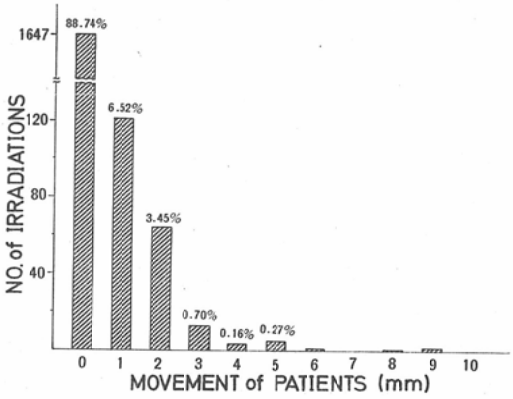


Fig. 2　Movement of patients during each irradiation on the cases of maxillary sinus cancer for the 58 patients×two fields (wedge pair) ×16 fractions i.e., for the 1,856 fields.

あり，満足できる結果であつた．

線量分布は，mix-Dp 中で，中心軸線量を線量計で測定し，周辺の線量はフィルム法で測定した．この様に得られた約140枚の基本的な分布から，手作業で，全患者について体内線量分布を合成した．合成した線量分布は，水曜日の，医師，技官合同症例検討会で検討した．

IV.　病期分類と患者の群別

毎月曜日の午後は婦人科と，火曜日午後は耳鼻科，口腔外科（北大歯学部）と関連の新患全例について合同診察を行ない，病期分類と治療方針の決定を行なつた．これによつて，可及的に客観的な病期分類を行なつた．

16回4週間治療を大原則としたので，治療法は線量だけで区別されたが，特別な事がない限り，その線量も疾患毎に一定期間固定した．したがつて治療開始の時期で，患者を群別した事になる．

統計的な評価にそなえて，一群当りの患者数が20例以上になる様心掛けたが，印象として良くない治療は早めに打切られた．統計的には，能率が悪いけれども，これは臨床研究の原則のひとつと考えている．

V.　追跡調査の体制

当科の病歴管理システムについては，教室の伊藤等[9]が発表したが，概略を述べる．

治療終了時に，Table 2の項目をコード化し，

Table 2　Items registered to the patients information system

Name
Chart number
Sex
Birth date
Age
First visit date
Site of primary tumor (MOTNAC)
History of treatment on the tumor
TNM and Stage (UICC)
Pathological type (SNOP)
Starting date of radiotherapy
Quality of the radiation
Treatment unit
Treatment techniques
Treatment region
Daily dose
Present address
Registered address

ミニコンピューター（Tosbac-40-C. TSS）の磁気デイスク（MD）に登録する．外来受診時の情報も，ファクシミリを介して同じ MD に記録する．6カ月以上情報のない患者は，事務員が電話又は手紙で，現住所又は本籍地に照会し，同じく MD に記録する．MD の内容は毎月，紙テープを介して共同利用大型計算機（FACOM-230-75）に入力し，データ処理と磁気テープによる保管を行なう．

このシステムは，昭和47年4月より実施したがその後，昭和40年までさかのぼり，現在約4,400名が登録されている．

追跡調査のためには，一定期間情報のない患者一覧表（現住所，本籍地つき），Fig. 3の個人別予後棒グラフ等が有効な出力形式であつた．

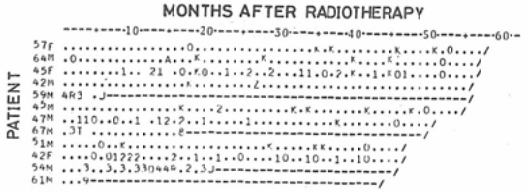


Fig. 3 Histogram of personal records after radiotherapy. Monthly informations are represented as follows.

0 : Alive and well
1 : Alive with minor radiation injury
2 : Alive with severe radiation injury
3 : Local recurrence
4 : Metastasis
5 : Dead by other disease
8 : Dead by tumor
K : Alive with unknown status
J : Dead with unknown cause
R : Radiotherapy
T : Total resection of primary tumor
· : No information

VI. その他のデータ処理

教室の伊藤等[10]が膀胱癌について報告したが，治療後の癌死を対数正規分布と仮定して，生存率曲線（生命表法）から治癒率を計算出来る．

また，比較的小数例（約40例）を短期間（約2年）観察すれば，高い信頼度で，母集団の治癒率も推定出来る．

対数正規分布の仮定は，その妥当性が，頭頸部腫瘍，乳癌，子宮癌，肺癌等で既に証明されている[11)~14)]．

上述の事から，このシステムでは，数や期間が母集団の治癒率推定に不充分な場合にも，常にその群の治癒率を推定する処理を行なつた．

癌死の分布のパラメータと治癒率が算出されると，その年齢構成から生存率曲線を再構成する事が出来る．観察値から直観的に曲線を画く代りに，Fig. 7に示す様に，この再構成した生存率曲線を観察値とともに表示した．この図からも良い推定である事が理解される．

二群間の生存率の差の検定には各時点の差を総合的に評価出来て，しかも，鋭敏である Mantel-Haenszel の χ^2 検定（logrank test）[15)16)] を用いた．

Table 3の任意の項目に，特定の値，又は範囲を指定して，4,400名のファイルから一群の患者を選び処理する事が出来る．勿論，差の検定には二群を指定出来る．

Table 3 Items which can be used as the keys to identify a group of patients

Chart number
Sex
Age
Primary site
Pathological type
TNM and Stage
History of treatment on the tumor
Starting date of radiotherapy
Fraction number
Period of radiotherapy
Total dose
Irradiated part of the body
Combined therapy

Two numbers can be given for each items for upper and lower limit respectively.

良く利用される出力は，Fig. 7に示したものの他に次のものがある．

1. 治療後月別の疾患別患者数棒グラフ．この棒グラフは Fig. 4に示す様に生存，死亡，不明に分類して表示される．

Fig. 4　Monthly histogram of patients' number after radiotherapy. Distinctions are made by the patient status such as alive (0), dead (*) and unknown (.).

2.　個人別予後棒グラフ，これは Fig. 3に示す様に個人別に，月毎の状態を一字で表現したもので，疾患別，治療開始順にまとめたものが良く利用される．

VII.　分割法

分割法については，多くの研究がある[5)17)18)]．治療結果を分析した論文は，すべて分割法の研究と言つても過言ではない．これ等の研究の結果は必ずしも明快でないが，一般的には，分割回数の多い方が治療比も良く，安全な治療と考えられており，極端に回数の多い Baclesse 等[19)]の方法は未だに評価が悪くはない．一方，少ない回数の治療は，治療比は悪いかも知れないが，一回線量が多いので，癌に対して何か異質の効果が期待され，試みられている[20)~22)]．しかし今迄の所15～16回以下の照射は，皮膚癌の一部以外実用化の見通しは良くない．分割法ではその他に split course の治療[23)~25)]，1日多分割[26)]，生体情報に合わせた，不定期分割等[27)]が研究されている．

我々は16回4週間治療の効果を出来る限り正確に把握して，更に少ない分割の治療を目指す事にした．水曜日を除いて，週4回の照射を行なつたが，これは水曜日午前中を費して医師，技官合同の症例検討会を持つためである．この検討会は，医師と技官が互いに，目的と問題を理解して，治療を実施しなければ精度の維持は望めないとの判断に基いて設置された．治療期間は4週間を原則としたが，開始の曜日により，25～27日間の治療となる．今回は，途中6日間以下の休止は重大視せず，25～33日間で治療したものを“4週間治療”とした．

VIII.　対象症例

以下に述べる，治療効果と障害について，分析の対象となつたのは，80歳以下の新鮮症例である．治療効果分析の対象は扁平上皮癌に限り，障害については，判定部位に腫瘍再発，手術，再照射を行なつたもの等はすべて除外した．

IX.　喉頭癌について

教室の辻井等[28)]がその一部について報告したが，16回照射群について述べると，以下の如くである．

Fig. 5の様な照射野を設定し，左右対向二門照

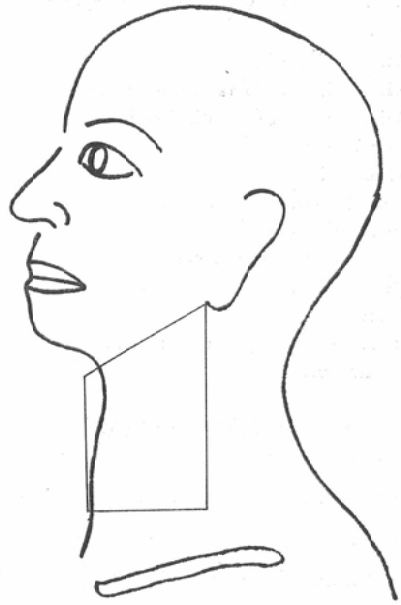


Fig. 5　Radiation field for larynegeal cancer. (opposing two fields)

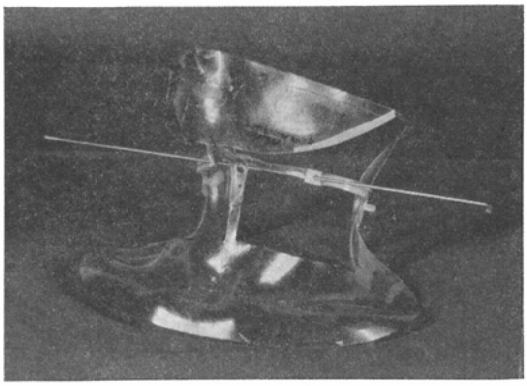


Fig. 6　Shell for a patient with laryngeal cancer.

射を行なつた．前方の hot spot を解消するために wedge filter を使用した．しかし，声帯癌の初期のものには，限局した照射野を用い，wedge filter も使用しない事があつた．使用した shell は Fig. 6に示した．治療装置と照射野の相対位置を毎回同じにするため，即ち再現性のためには，front, back pointer を改良して用いた．

5,250rad 照射した15例（Table 4）と5,500rad

Table 4　TNM classification of patients with cancer of the larynx treated by radiotherapy of 5,250 rad, 16 fractions in 25-33 days

N＼T	1	2	3	4
0	3	1	4	
1		1		1
2		1	2	
3			1	1

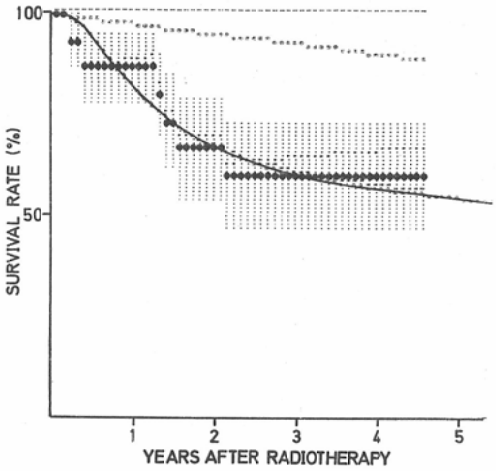
Male：13　　Supraglottic tumor：11
Female：2　　Glottic tumor：3
Total：15　　Subglottic tumor：1
Age ± SD = 61.7 ± 8.0

照射した39例（Table 5）の比較が興味あるものであつた．この二群の生存率は Fig. 7と Fig. 8に示した．治癒率と SE は各々63±13%と81±6%であつたが，現時点で両群の生存率に有意差はなかつた．有喉頭の生存率は，しかし，Fig. 9と Fig. 10に見る様に，大きな差を示し，危険率5%で有意の差であつた．有喉頭の治癒率は各々27±

Table 5　TNM classification of patients with cancer of the larynx treated by radiotherapy of 5,500rad, 16 fractions in 26～33 days

N＼T	1	2	3	4
0	10	9	7	4
1		2	2	2
2			1	
3			1	1

Male：37　　Supraglottic tumor：18
Female：2　　Glottic tumor：17
Total：39　　Subglottic tumor：4
Age ± SD = 60.3 ± 9.9



——— ; Calculated (estimated) survival rate
⊙⊙⊙⊙ ; Would-be survival rate if the patients did not suffer from cancer
●●●● ; Observed survival rate (actuarial method)
····· ; Survival rate within ± SE of those observed

Fig. 7　Survival of patients with laryngeal cancer after radiotherapy of 5,250 rad, 16 fractions in 25～33days.

12%と69±7%であつた．この二群では，声帯上部癌が28例で最も多く，その28例の治癒率は69±9%，有喉頭の治癒率は39±9%であつた．5,500 rad 照射した声帯上部癌は17例あつたが，その治癒率は73±10%，有喉頭の治癒率は，53±12%であり，この群の治癒例は70%以上が喉頭を保存出来る事を示している．

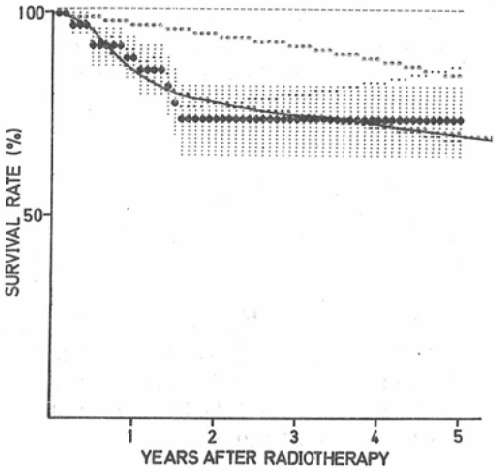


Fig. 8 Survival of patients with laryngeal cancer after radiotherapy of 5,500 rad, 16 fractions in 25～33days. (cf. Fig. 7)

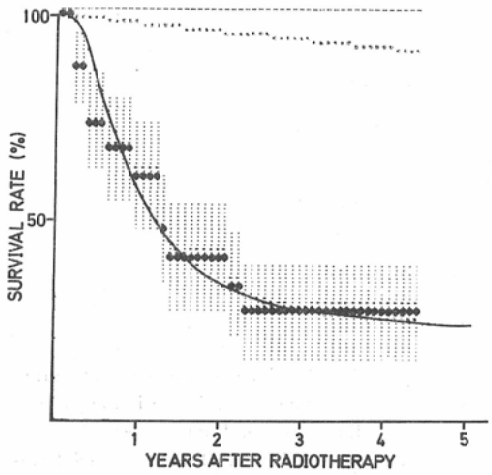


Fig. 9 Survival with the functioning larynx for patients with laryngeal cancer after radiotherapy of 5,250rad, 16 fractions in 25～33days. (cf. Fig. 7)

X. 上顎洞癌について

教室の辻井等[29]が報告しているが，その後の情報も加えて要約すると以下の如くである．

Fig. 11A, B に示す照射野を設定し wedge pair の直交二門照射を行なつた．使用した shell は，Fig. 12に示したが，前方の照射野の再現性のためには，二重のプラスチックブリッジを利用し，側方の照射野は，喉頭癌と同様に front, back

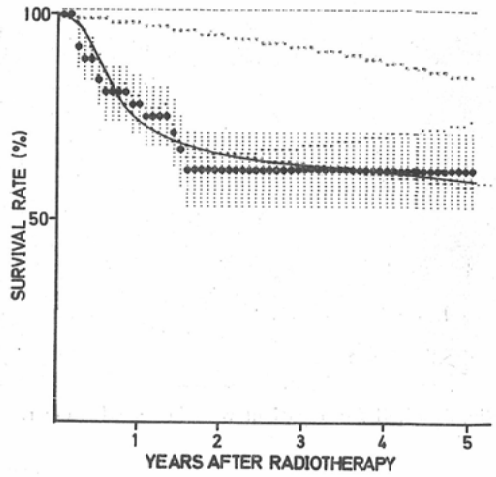


Fig. 10 Survival with the functioning larynx for patients with laryngeal cancer after radiotherapy of 5,500rad, 16 fractions in 25～33days. (cf. Fig. 7)

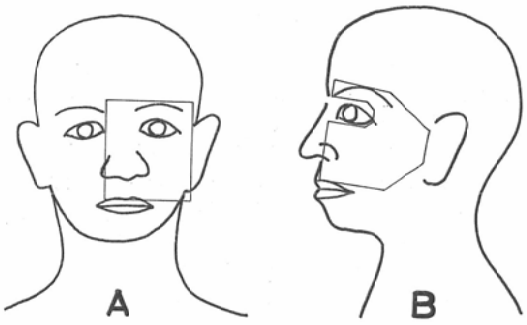


Fig. 11 Radiation fields for cancer of the maxillary sinus (wedge pair fields).

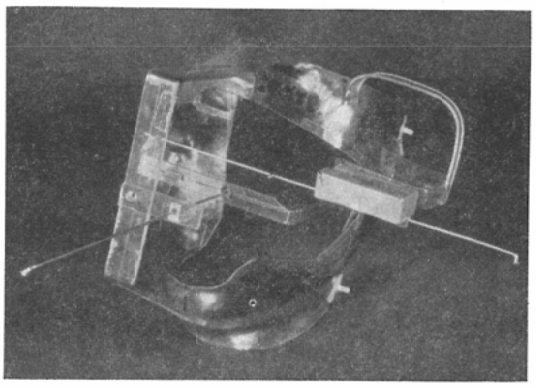


Fig. 12 Shell for a patient with cancer of the maxillary sinus.

pointer を利用した．

側方の線維は鉛ブロックでトリミングして脳，脳下垂体，軟口蓋を防護したが，更に Fig. 12に示した様に，shell に鉛ブロックを固定して，患側の眼球，結膜を防護する事に成功した．舌は歯科用コンパウンドで線錐外へ圧排した．以上の防護で患者の苦痛は著明に軽減し，殆んど予定通り治療を実施出来た．

また，晩発性の障害についても脳，眼球，結膜，口腔内等に重篤なものはなかつた．

UICC では上顎洞癌の TNM 分類を示していないので，我々は Table 6の様に病期を分類した．

上顎洞癌で興味のあるのは二点あり，第一は，5,250～5,500rad 照射した24例（Table 7）と5,750rad 照射した21例（Table 8）の比較である．各群の生存率は各々 Fig. 13と Fig. 14に示した．治癒率は各々76±9%と63±10%であつた．現在，二群の生存率に有意差はないが，線量の増加で治癒率がむしろ低下する傾向は注目に値する．

興味ある第二の点は，放射線単独群と化学療法併用群との比較である．単独群は，前述の二群を合わせた45例で，その生存率は Fig. 15に示した．治癒率は69±7%であつた．併用群は，浅側

Table 6 TNM classification for cancer of the maxillary sinus, used in this paper

T1	Tumor localized only to mucous membrane
T2	Tumor causing destruction of the bone excluding the base of skull
T3	Tumor with infiltration in other anatomical structures
T4	Tumor with infiltration in the base of skull including pterygoid process, in the maxilla of the other side or in the skin

Metastasis to regional lymph node (N) and to other structures (M) are classified in the same way as the classification of N and M for the laryngeal cancer by UICC

Table 7 TNM classification of patients with cancer of the maxillary sinus treated by radiotherapy of 5,250～5,500, rad, 16 fraction in 25～33 days

N \ T	1	2	3	4
0		1	11	4
1	1		2	2
2				2
3			1	

Male　: 19
Female : 5
Total　: 24
Age ± SD = 48.2 ± 18.7

Table 8 TNM classification of patients with cancer of the maxillary sinus treated by radiotherapy of 5,750 rad, 16 fractions in 25～33 days

N \ T	1	2	3	4
0			17	1
1				3
2				
3				

Male　: 12
Female : 9
Total　: 21
Age ± SD = 56.1 ± 13.7

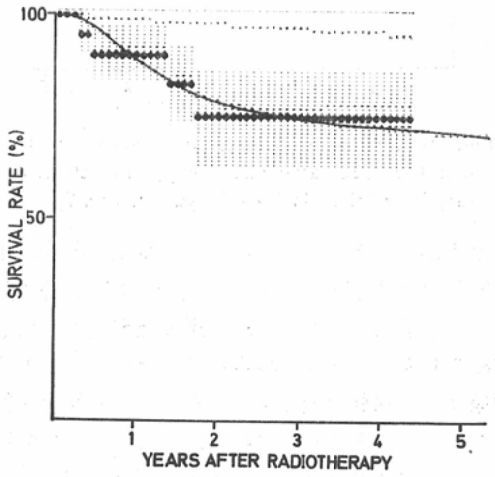


Fig. 13 Survival of patients with cancer of the maxillary sinus after radiotherapy of 5,250-5,500 rad, 16 fractions in 25～33days. (cf. Fig. 7)

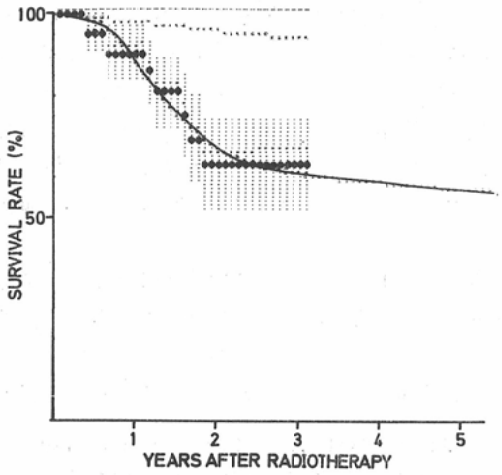


Fig. 14 Survival of patients with cancer of the maxillary sinus after radiotherapy of 5,750rad, 16 fractions in 25～33days. (cf. Fig. 7)

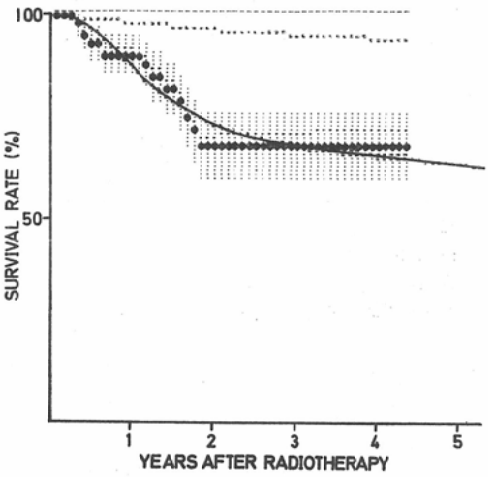


Fig. 15 Survival of patients with cancer of the maxillary sinus after radiotherapy of 5,250-5,750 rad, 16 fractions in 25～33days. (cf. Fig. 7)

Table 9 TNM classification of patients with cancer of the maxillary sinus treated by arterial infusion of 5-Fluorouracil combined with radiotherapy of 4,000 rad, 16 fractions in 25～33 days.

N \ T	1	2	3	4
0			10	3
1			2	
2			1	
3				

Male　: 12
Female : 4
Total　: 16
Age ± SD = 55.8 ± 12.4

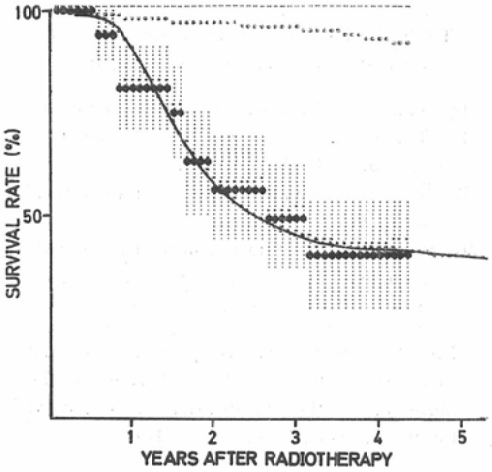


Fig. 16 Survival of patients with cancer of the maxillary sinus after arterial infusion of 5-Fluorouracil 250mg per day for 12～15days during radiotherapy of 4,000rad, 16 fractions in 25～33 days. (cf. Fig. 7)

頭動脈からカテーテルを挿入し，患部に5-Fu，1日約250mg 持続注入した．患者の状態が許す限り，放射線治療の前半，約2週間継続した．化学療法の処置は，すべて耳鼻科で行なつた．放射線治療は，単独群と全く同じ手技で，16回照射を行なつたが，線量は4,000rad とした．4,000rad 以上では，急性期反応による患者の苦痛が強く，実際的でなかつたためである．併用群は16例 (Table 9) しかないが，その生存率は Fig. 16に示した．治癒率は44±12%であり，その生存率は単独群に比して，危険率10%で差があつた．5,250～5,500 rad 照射単独群 (Table 7) との間には危険率5%以下で差があつた．

併用群の成績が悪いのは，線量が少な過ぎたためと考えると，分割回数を増して線量を増加すべきかも知れない．しかし，5,750rad 照射単独群の様に，効果が強すぎて成績が悪かつたものかも知れない．あるいは，薬剤の量や分布が良くなか

つたのかも知れない．その他にも多くの可能性があり，これ等を追求して，解決するのは，医者，患者双方にとつて大変な仕事である．しかし，これが併用治療の宿命の様に思える．

我々の施設では，上顎洞癌には，耳鼻科及び口腔外科で，所謂 necrotomy を含めて，熱心な局所管理が行なわれており，他の部の癌と若干趣を異にするが，これは腫瘍の局所的特性の埒内の事と考えている．しかし，この局所管理の効果についても，客観的な分析が将来必要である事は論をまたない．

XI. 舌癌について

昭和48年6月から49年12月の間，我々の施設では Ra 針の使用が不可能であつた．この間，舌癌患者14例（Table 10）に，外照射のみによる治療を行なつた．

Table 10 TNM classification of patients with cancer of the tongue, treated by external radiotherapy of 5,250～5,750 rad, 16 fractions in 25～33 days

N＼T	1	2	3	4
0	2	2	5	
1		2	2	
2				
3		1		

Male　: 11
Female : 3
Total　: 14
Age ± SD = 57.8 ± 13.6

照射は wedge pair，又は左右対向二門で行なわれた．全例に shell が使用され，上顎洞癌の場合と同じ様な手順で治療が実施された．線量は5,250～5,750rad を16回で照射した．この群の生存率は Fig. 17に示した．治癒率は60±13%であつた．Ra 又は Cs 針を用いて，原発巣の治療を行ない，必要があれば，外照射も併用した群が30例（Table 11）あり，この生存率を Fig. 18に示した．この群の治癒率は70±8%であつた．二群の生存率の間に有意差はなかつた．外照射単独群

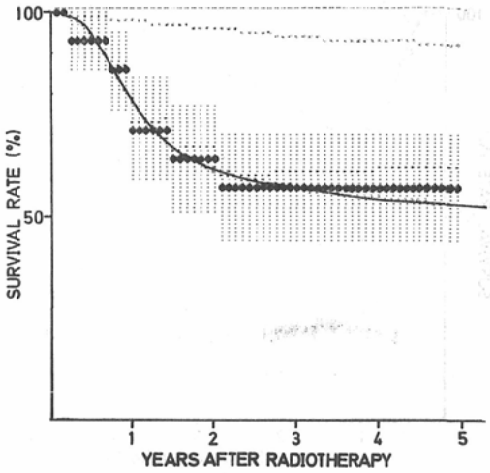


Fig. 17 Survival of patients with cancer of the oral tongue treated only by external radiotherapy of 5,250-5,750rad, 16 fractions in 25～33days. (cf. Fig. 7)

Table 11 TNM classification of patients with cancer of the tongue, treated by interstitial irradiation of Ra needles with or without external irradiation

N＼T	1	2	3	4
0	4	10	3	
1		2	2	
2		2	4	
3		2	1	

Male　: 20
Female : 10
Total　: 30
Age ± SD = 58.2 ± 12.6

は例数は少ないが，比較的良い成績であつた．しかし，組織内照射に勝る成績を得るためには，今後適応や手技について研究する必要があると考えている．

XII. 3期子宮癌について

骨盤腔全体に，前後対向二門照射を先行し，その後，Ralstron の tandem のみによる腔内照射を行なつた．外照射の再現性には皮膚マークを使用し shell は使用しなかつた．

外照射の照射野は Fig. 19A 又はBの二種を用

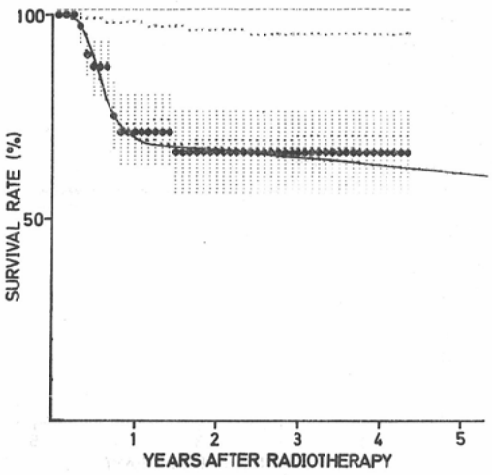


Fig. 18 Survival of patients with cancer of the oral tongue treated by interstitial radiotherapy with or without external radiotherapy.(cf. Fig. 7)

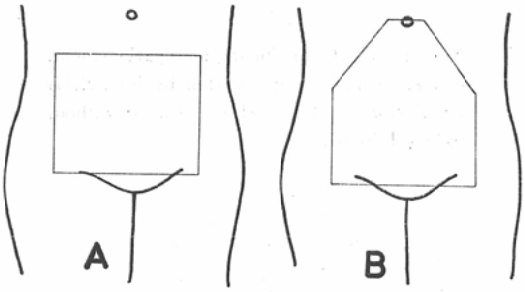


Fig. 19 Radiation fields for cancer of the uterine cervix. A ; had been used from April 1972 to July of 1973. B ; has been used since then. (opposing two fields)

いた．腔内照射は，全例 Point A に3,000rad，6回，3週間で行なつたので，外照射についてのみ分析した．

子宮癌の外照射では，1回線量が250rad をこえると，下痢等による患者の苦痛が強いため，一時18～20回（20回は2例のみ）で4,500rad の照射を試みた．この群は15例であつたが，これと16回で4,250～4,500rad 照射した28例の比較を行なつた．18～20回群と16回群の各々の生存率は Fig. 20と Fig. 21に示した．治癒率は各々69±12％と56±9％であつた．生存率に有意差はないが，後者の方が1回線量も ret dose も多いのに拘らず，治癒率が低下する傾向を示した事は，上顎洞

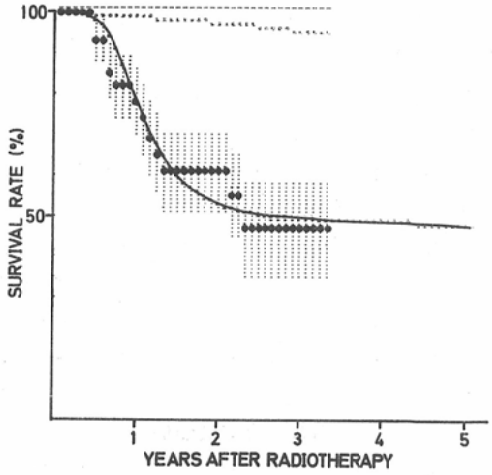


Fig. 20 Survival of patients with cancer of the uterine cervix treated by radiotherapy of 4,250-5,500rad, 16 fractions in 25～33days. (cf. Fig. 7)

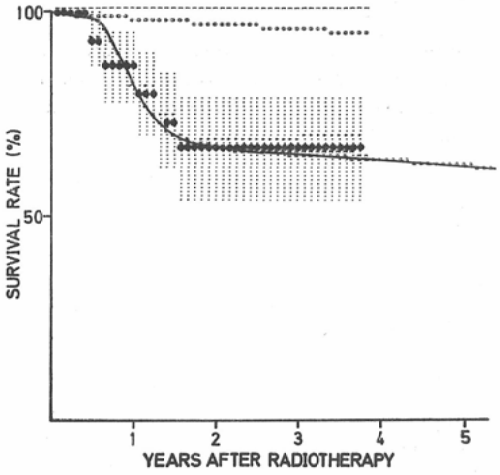


Fig. 21 Survival of patients with cancer of the uterine cervix treated by radiotherapy of 4,000-4,500rad, 16 fractions in 25～33days. (cf. Fig. 7)

癌の場合と同様に興味深い．

XIII. 晩期皮下硬結について

晩期皮下硬結は，癌が治癒した患者にとつて，生涯苦痛な障害であり，高度なものは，筋肉，血管，神経等の障害を伴なつて，大きく生活を制限する．治療法の評価には不可欠の反応の一つである．

今回は，判定部位は頚部に限つた．Ⅶの条件に合致した症例で，1年以上観察出来た，115側頚

Table 12 Grading of subcutaneous fibrosis

Grade 1.	Slight increase of resistance of the skin and subcutaneous tissue without much complains
Grade 2.	Definit increase of resistance with persistent complains of impaired function with or without peripheral edema
Grade 3.	Hard induration of skin and subcutaneous tissue often makes a solid mass involving other structures such as muscle, blood vessel, nerve or bone with severe functional disturbance

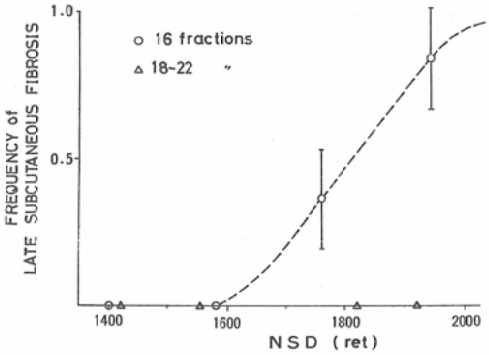


Fig. 22 Frequency of late subcutaneous fibrosis vs. ret dose.

Table 13 Frequency of radiation myelitis and dose-time in radiotherapy of 16 fractions.

Rad \ Days	25—27	36
— 3,800	0/14	—
4,000 — 4,500	0/9	—
5,000	4/7	—
5,250	—	0/3

部について分析した．判定は照射後1年の時点で行なつた．硬結の程度は Table 12の様に分類したが，今回は2度以上のものの頻度を分析した．硬結の発生頻度と ret dose の関係を Fig. 22に示した．16回照射では1,600～1,700ret から発生し始め1,850ret 位で約半数に発生している．18～26回照射したもので1,800ret 以上照射したものが4例（1,820ret 3名，1,920ret 1名）あつたが，このうちからは1例も発生していない．

多分割の症例は少ないが，大胆に想像する事が許されれば，分割回数又は1回線量によつて，ret dose 対発生頻度の関係が異なる可能性を示している．これは NSD の根本に拘わる問題なので，軽々に結論すべきではないが，他に同じ様な報告[30)~32)]もあるので，興味深い．

XIV. 放射線脊髄炎

放射線脊髄炎は，皮下硬結等と違つて，多くの場合致死的であり，その意味で最も重大な障害と言える．

頭頸部の悪性淋巴腫や咽頭腫瘍で，頸髄を広汎に照射し，その後15月以上観察出来た33例について分析した．結果は Table 13に示した．16回4週間照射では，5,000rad 照射した7例中4例に発生したが，4,500rad 以下の照射では1例も発生しなかつた．発症した4例のうち3例はすでに死亡し，全例剖検で確認する事が出来た．

特定の分割照射について，放射線脊髄炎の発生頻度を計算出来るデータは少ないが，著者の調べ得た範囲で計算可能な報告[33)~35)]を，Table 14に示した．これ等の ret dose と発生頻度の関係を Fig. 23に図示した．この図で見ると，非常に少ない ret dose でも発生しており ret dose を障

Table 14 Some reports on radiation myelitis and dose-fraction-time

	Dose (rad)	Fraction	Time (days)	Myelitis Frequency	Author
A	3900	12	25	3/12	Atkins (1966)
B	4500	15	19	6/48	Locksmith (1968)
C	5000	16	25～27	4/7	Ours
D	5900	22	30	13/24	Jacobson (1951)

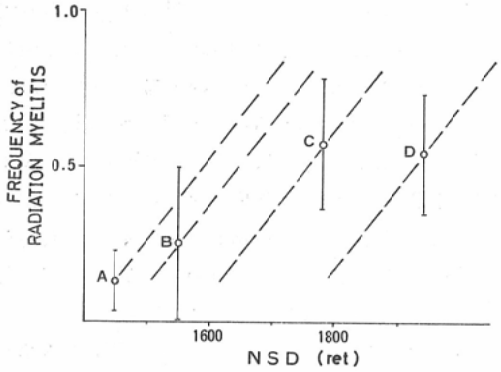


Fig. 23 Frequency of radiation myelitis vs. ret dose. Each broken line is so drawn as to be parallel to the ascending part of the curve in Fig. 22.

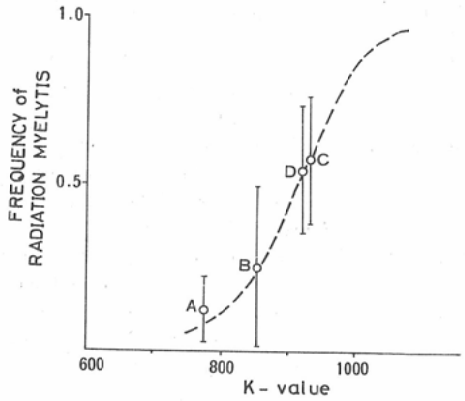


Fig. 24 Frequency of radiation myelitis vs. K-value. (cf. eq. (1) for K)

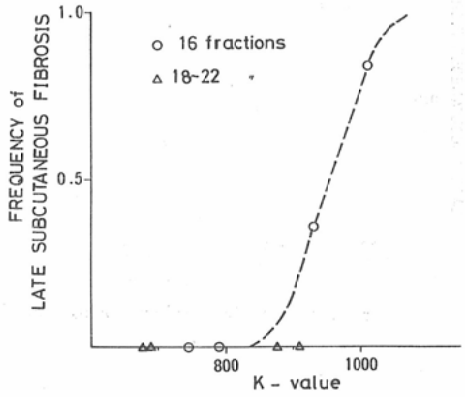


Fig. 25 Frequency of late subcutaneous fibrosis vs. K-value. (cf. eq. (1) for K)

害についての一般的な指標とすると，臨床経験と考え合わせて理解に苦しむ．

著者はこれ等の事実を理解するために，次の様に考えて見た．即ち，ret dose が不完全なために分割法によつて ret dose 対発生頻度が異なつているのであり，Ellis の公式のN（分割回数）とT（治療期間）のべき数を変える事で ret dose そのものを修正し，これ等のデータを理解しやすい曲線にまとめる事が可能である．例えば，各分割法での発生頻度の立上り部分が Fig. 22のそれと並行であると仮定したのが Fig. 23の破線であるが，この破線から各分割法での50%発生の ret dose 求め，上述の様に，ret dose を修正してこの50%発生に対応する，"ret dose" が全部等しくなる様にすると Ellis の公式は eq. (1) の様に修正される．

$$\text{Total dose} = \text{constant } (K) \times N^{0.58} \times T^{0.023} \quad (1)$$

ret dose の代りに (1) 式のK（修正された "ret dose"）を用いて，発生頻度を図示したのが Fig. 24である．Fig. 24では各分割法のデータをより統一的に理解出来る．したがつて我々の結果も予期出来る値であつた事がわかる．

このKの値を用いると，晩期皮下硬結に関しても Fig. 25の様になり，Fig. 22と比較してKは ret dose よりも一般的な指標の様に見える．

Nのべき数が大きい事は，分割の効果が大きい事に対応し，正常組織の反応全体，あるいは多分割照射に一般化出来るか否かは別としても，興味深い事である．

XV. 下痢と RRE について

子宮癌外照射中の下痢は，長期的に見ると，必ずしも重大な障害ではない．しかし一時的には，目立つ症状であり，治療遂行が困難になるので重要である．

16回分割照射と下痢については，当教室から菊池等[36]が報告した．

RRE は古くから知られているが，1973年，Ghossein[37] によつて放射線治療上の意義が指摘されている．しかし，その意義は，主として生体の防御機構の因子としてであり分割法との関連につ

Table 15 Diarrhea scores

Score	Symptoms
0	Normal
1	Diarrhea of less than 5 times a day
2	Diarrhea of more than 6 times a day
3	Dehydrated state or presence of bloody mucous in stools

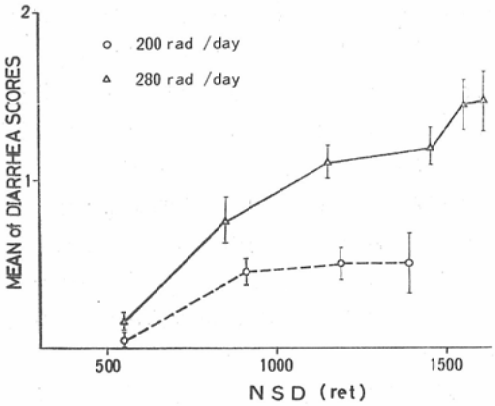


Fig. 26 Grade of diarrhea vs. ret dose during radiotherapy.

いては，教室の溝江等[38]の報告が始めての様である．

我々の用いた照射野は，Fig. 19A 又はBの2種であるのは前述の通りであるが，ここでは一回線量のみで群別して比較して見た．Bの大きな照射野はむしろ線量の少ない群に多かつた事を付記する．

下痢の程度は，Table 15のスコアーで数量化した．1回線量200rad (4,000rad, 20回) と280rad (4,500rad, 16回) 群の下痢と ret dose の関係を，Fig. 26に示した．この二群は一見して異なつた経過をとつているが，1,000ret 以上の各点は t 検定でも危険率5%で有意差があつた．RRE は好酸球出現率（%）の平均値で示したが，上述の二群間には Fig. 27に示す様な差があり，全経過についての U 検定[39]でも危険率5%で有意差があつた．

晩発性障害だけでなく，急性期の反応である下痢や RRE についても分割の違う治療の効果を

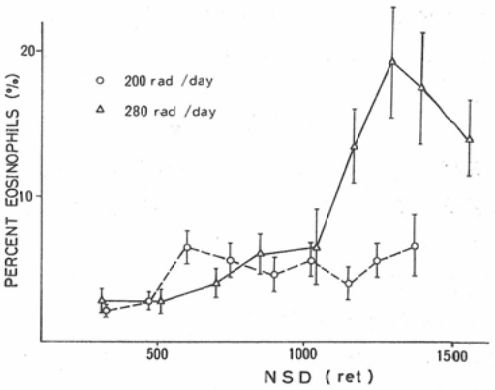


Fig. 27 Eosinophilia vs. ret dose during radiotherapy of uterine cervix cancer.

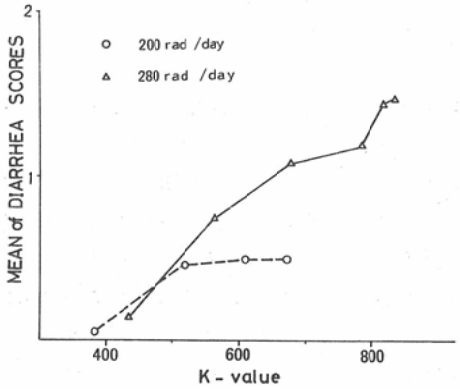


Fig. 28 Grade of diarrhea vs. K-value (cf. eq. (1) for K).

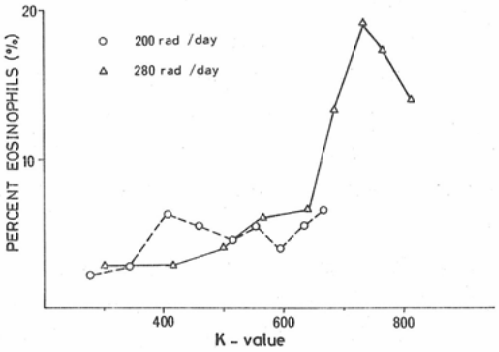


Fig. 29 Eosinophilia vs. K-value during radiotherapy of uterine cervix cancer (cf. eq. (1)for K).

ret dose が統一的に説明出来ない事は大変興味深い．

下痢と RRE についても，ret dose の代りに，

前述のKを用いると Fig. 28と Fig. 29の様になり，これらの場合もKの方が一般性の点で勝つていると言える．

XVI. 考　案

喉頭癌，上顎洞癌で示された様に癌を治癒させる効果に関しては，16回照射は多分割の成績に比して，少くとも悪くはない[40~44]．

舌癌でも，外照射単独の他の報告[45]と比較すると，16回照射は多分割照射よりも勝れており，組織内照射の効果に近づいている．一回線量が多くなると，高 LET の放射線と効果が似ると言う Fowler 等[46]の報告と合せて，大変興味のある問題である．高 LET 放射線の治療に対すると同じ熱心さで，小分割照射の研究がなされるべき事を示すと考えている．

障害に関しては，16回照射は晩発性のものだけでなく急性期のものについても，Ellis の式から期待されるより高度に出現し得る事が示された．したがつて16回照射では，治療比の観点から照射が広範囲に亘らない様に適応を限定する．又は線量分布を適切にして危険な臓器，組織を厳重に照射容積から除外する等の配慮が必要である．

喉頭癌で見た様に，わずか数%の線量の差で局所制御率が大きな違いを示す事も問題であり，これも16回照射は線量，再現性等に高い精度を要求している事を示している．Shukovsky の報告[47]によると多分割でも，同様の事が示されているので，この事は16回照射の特徴ではないかも知れないが，小分割では1回の誤りの比重が大きいので，やはり問題点の一つであろう．16回照射に於ける線量と治癒の高い相関は，Stewart 等[48]の結果と全く一致している．

上顎洞癌，子宮癌で示された様に，線量が一定以上になると逆に治癒率が低下する傾向が見られた．いずれもまだ，統計的に証明されていないし死因分析も完結していないので確定的ではない．しかし，死因が確認されたものでは，癌の再発や転移が最も多く，放射線障害による死亡は，放射線脊髄炎以外には一例もなかつたので，癌の治癒に関して，至適線量が存在し，それを越えると，障害死がおきる以前に治癒率そのものが低下している可能性が強い．一回線量が多い場合は，血管等の障害で二次的に感受性の低下を来たしたり，正常組織の抵抗力が，癌よりも先に障害されるためと推定されるが，放射線効果の生物学的なモデルを考える上で，極めて重大な事なので，今後の研究をまつて結論すべき事と考えている．

Ellis の公式を修正して，Nのべき数を大きく，Tのべき数を小さくする方が少なくとも今回対象にした障害に関して，より現実的であつた．この事は，分割回数が少ない場合は期待されるより強い障害が出現し期間を延長してもその緩和は困難な事を意味している．

喉頭癌では，再発に対して手術を加えたものを含めても線量の少ない群の成績が悪い傾向があつた．又上顎洞癌では，化学療法併用群の成績が悪かつた．これ等の事から，16回照射は併用療法に適していないと言つても良いであろう．

3期子宮癌に対しては，16回分割よりも多分割照射の方がすぐれている傾向があつた．この事は，腹部や胸廓内の腫瘍一般について言える可能性が強いので今後慎重に検討したい．

以上，種々の事実もわかつたが，それ以上に多くの問題も提起された．今後なすべき事は癌の治癒についても，障害についても，多分割や更に少ない分割のデータで，高い物理的な精度を持つたものを得て，事実を更に確認し，問題をより明確にして追求する事と著者は考えている．

XVII. 結　論

放射線治療の処理能力向上のために短期小分割治療を志向し，1972年4月から約5年間に亘つて，16回4週間治療のトライアルを行なつた．結果は以下の如くであつた．

1．癌の治癒に関しては，少なくとも多分割と同等の効果が，喉頭癌や上顎洞癌で示された．

2．舌癌では，組織内照射に迫る成績を示した．

3．3期子宮癌の外照射では，多分割の方が良い傾向を示した．

4．上顎洞癌と子宮癌で，癌治癒の至適線量が

存在する可能性が示された．

5．数%の線量の過不足が，予後に大きく影響する事が示され，小分割照射では，精度維持の努力が重要である事が示された．この事は又，個人差はあまり問題でないことも示していると考えられる．

6．小分割照射では，併用治療は適当でない事が示された．

擱筆するに当つて，御指名いただいた前会長槙林正之教授，発表の機会を与えていただいた現会長玉木正男教授に厚く御礼申し上げるものである．

本研究に当つては，当教室の辻井講師をはじめとする治療の関係者一同，伊藤助手をはじめとする情報処理の関係者一同，当院耳鼻科の寺山吉彦教授，北大歯学部口腔外科の吉田篤弘講師等の諸氏に直接の御協力を頂いた．又，この研究の初期に，基礎作りをしていただいた当時のスタッフである，現放医研臨床研究部の須田善雄氏，現札幌市立病院放射線科医長の小柴隆蔵氏，現旭川医科大学放射線科助教授菊池雄三氏等の果した役割りも重大であつた．

以上の方々なくしては，本研究は存在し得なかつた事をこゝに明記して著者の深い感謝の意を表する．

文　献

1) Strandqvist, M.: Studien über die Kumulative Wirkung der Röntgenstrahlen bei Fraktionierung. Acta. Radiol. (Suppl. 55) 1—293, 1944
2) Ellis, F.: The relationship of biological effect to dose-time-fractionation factors in radiotherapy. in Current topics in radiation research, North-Holland Publishing Co., Amsterdam, Vol. IV. Chapter VII. 359—397, 1968
3) Orton, C.G. and Ellis, F.: A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy. Brit. J. Radiol., 46: 529—537, 1973
4) Kirk, J., Gray, W.M. and Watson, E.R.: Cumulative radiation effect. Part 1: Fractionated treatment regimes. Clin. Radiol., 22: 145—155, 1971, 23: 93—105, 1972, 24: 1—11, 1973
5) Fowler, J.F.: Radiation biology as applied to radiotherapy. in Current topics in radiation research, North. Holland publishing Co., Amsterdam, Vol. II Chapter VII. 303—364, 1968
6) 北川　毅，汲田敏男，伊早坂洋，山口　恵，梁川和毅：頭頸部腫瘍放射線治療の固定具の開発．第29回日本放技学会総会誌上発表，1973.
7) 山口　恵，汲田敏男，梁川和毅，嘉島道夫，北川　毅：放射線固定治療法の改良並びに研究（第4報）．上顎腫瘍への応用，第31回日本放技学会総会口演発表，1975.
8) 渡辺良晴，汲田敏男，鳴原義昭，山口　恵，梁川和毅，北川　毅，嘉島道夫：放射線固定治療法の研究（第5報）治療時に於る患者動きの検討，第32回日本放技学会総会口演発表，1976.
9) 伊藤佐智子，入江五朗：電算機による放射線治療病歴管理，臨床放射線，21：611—617，1976.
10) 伊藤佐智子，須崎一雄，辻井博彦，藤枝順一郎，入江五朗：膀胱癌の放射線治療後生存率曲線の解析．日本医放会誌，37：685—690，1977.
11) Boag, J.W.: The presentation and analysis of the results of radiotherapy. Brit. J. Radiol., 21: 128—138, 1948
12) Boag, J.W.: Maximum likelihood estimates of the proportion of patients cured by cancer therapy. J. Roy. Stat. Soc. (series B) 6: 15—53, 1949
13) Mould, R.F., Hearnden, T., Palmer, M. and White, G.C.: Distribution of survival times of 12,000 head and neck cancer patients who died with their disease. Brit. J. Cancer, 34: 180—190, 1976
14) 山下延男：肺癌の放射線治療患者の生存率曲線の分析と Lognormal モデル，日本医放会誌，34：22—25，1974.
15) Mantel, N. and Haenszel, W.: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J. Natl. Cancer Inst., 22: 719—748, 1959
16) Peto, R., Pike, M.C., Armitage, P., Breslow, N.E., Cox, D.R., Howard, S.V., Mantel, N., McPherson, K., Peto, J. and Smith, P.G.: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. Brit. J. Cancer, 34: 585—612, 1976, 35: 1—39, 1977
17) Fischer, J.J. and Fischer, D.B.: The determination of time-dose relationships from clinical data. Brit. J. Radiol., 44: 785—792, 1971
18) Dutreix, J., Wambersie, A. and Bounik, C.: Cellular recovery in human skin reactions: Application to dose fraction number overall time relationship in radiotherapy. Europ. J. Cancer, 9: 159—167, 1973
19) Baclesse, F.: Clinical experience with ultra-fractionated roentgen therapy. in "Progress in radiation therapy" Ed., Buschke, F. New York, Grume & Stratton, 1958

20) Patterson, R.: Studies in optimum dosage. Brit. J. Radiol., 25: 505—516, 1952
21) Botstein, C.: Reduced fractionation in radiation therapy. Amer. J. Roentgen., 91: 46—49, 1964
22) Stewart, J.G., Brown, J.R., Palmer, M.K. and Cooper, A.: Panel discussion on glottic tumors. VII. The management of glottic carcinoma by primary irradiation with surgery in reserve. Laryngoscope, 135: 1477—1481, 1975
23) Scanlon, P.W.: Initial experience with "Split-Dose" periodic radiation therapy. Amer. J. Roentgenol., 84: 632—644, 1960
24) Sambrook, D.K.: Split course radiation therapy in malignant tumors. Amer. J. Roentgen., 91: 37—45, 1964
25) Holsti, L.R.: Split-course megavoltage radiotherapy: One year follow up. Brit. J. Radiol., 39: 332—337, 1966
26) Sboboda, V.H.J.: Radiotherapy by several sessions a day. Brit. J. Radiol., 48: 131—133, 1975
27) Hale, B.T., Bullen, M.A., Freundlich, H.F., Marshal, D.H., Tudway, R.C., Godden, J.J. and Saxena, V.S.: The use of radio-phosphorus in an in vitro technique for studying human tumor activity. Brit. J. Radiol., 37: 563, 1964
28) 辻井博彦，入江五朗：上方型喉頭癌に対する治療法の検討．日本医放会誌，37：856—863，1977．
29) 辻井博彦，菊池雄三，入江五朗，中村興治，橋本紘治，吉田篤弘，小柴隆蔵：上顎癌に対する4週間16分割照射の効果．癌の臨床，22：92—95，1976．
30) Fowler, J.F.: Experimental animal results relating to time-dose relationships in radiotherapy and the "ret concept". Brit. J. Radiol., 44: 81—90, 1971
31) Berry, R.J., Phil, D., Wiernik, G., Patterson, T.J.S., Chir, M. and Hopewell, J.W.: Excess late subcutaneous fibrosis after irradiation of pig skin, consequent upon the application of the NSD formula. Brit. J. Radiol., 47: 277—281, 1974
32) Arcangeli, G., Friedman, M. and Paoluzi, R.: A quantitative study of late radiation effect on normal skin and subcutaneous tissues in human being. Brit. J. Radiol., 47: 44—50, 1974
33) Jacobson, F.: Carcinoma of hypopharynx, clinical study of 322 cases treated at radiumhemmet from 1939 to 1947. Acta Radiol., 35: 1—21, 1951
34) Atkins, H.L. and Tretter, P.: Time-dose considerations in radiation myelopathy. Acta Radiol., 5: 79—94, 1966
35) Locksmith, J.P. and Powers, W.E.: Permanent radiation myelopathy. Amer. J. Roentgen., 102: 916—926, 1968
36) 菊池雄三，入江五朗，辻井博彦，溝江純悦：子宮頚癌外部照射，16f/4w 法の下痢の発生よりみた評価．日本医放会誌，36（増）：43，1976．
37) Ghossein, N.A.: The prognostic significance of radiation related eosinophilia. Radiology, 107: 631—633, 1973
38) 溝江純悦，辻井博彦，入江五朗：子宮頚癌放射線療法における Radiation related eosinophilia (RRE) の臨床的意義．日本医放会誌，37(増)：4，1978．
39) Kellerer, A.M. and Brenot, J.: Nonparametric determination of modifying factors. Rad. Res., 56: 28—39, 1973.
40) 井上俊英，重松　康：上方型喉頭癌の治療指針．日本医放会誌，29：1431—1439，1970．
41) 梅垣洋一郎：喉頭癌の放射線治療，癌の臨床，17：90—96，1971．
42) 佐藤靖雄，森田　守，高橋広臣：上顎癌の形態・機能保存治療について．耳鼻，17：89—99，1971．
43) 松浦鎮雄，中野征雄：上顎癌の治療—特に放射線治療と手術の協同作業を中心に—癌の臨床，14：1022—1029，1968．
44) Shigematsu, Y., Sakai, S. and Fuchihata, H.: Recent trials in the treatment of maxillary sinus carcinoma, with special reference to the chemical potentiation of radiotherapy. Acta Oto-laryngolocica, 71: 63—70, 1971
45) Gilbert, E.H., Goffinet, D.R. and Bagshaw, M.A.: Carcinoma of the oral tongue and floor of mouth: Fifteen years experience with linear accelerator therapy. Cancer, 35: 1517—1524, 1975
46) Fowler, J.F., Denekamp, P.J., Page, A.L., Begg, A.C., Field, S.B. and Butler, K.: Fractionation with X-rays and neutrons in mice: Response of skin and C_3H mammary tumors. Brit. J. Radiol., 45: 237—249, 1972
47) Shukovsky, L.J.: Dose time volume relationships in squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. Amer. J. Roentgen., 69: 1—6, 1953
48) Stewart, J.G. and Jackson, A.W.: The steepness of the dose response curve both for tumors cure and normal tissue injury. The Laryngoscope: 135: 1107—1111, 1975