

Title	1回大線量照射を行なった口腔癌の放射線照射効果-特にその免疫学的検討-
Author(s)	此枝, 紘一; 御厨, 修一; 三上, 明彦 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1982, 42(11), p. 1072-1087
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18448
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

1 回大線量照射を行なった口腔癌の放射線照射効果

—特にその免疫学的検討—

国立病院医療センター放射線科

此枝 絃一 御厨 修一 三上 明彦 幡野 和男

同 口腔外科

曾 田 忠

同 病理

大 網 弘

(昭和56年12月28日受付)

(昭和57年5月12日最終原稿受付)

Radiation effect on carcinoma of the oral cavity treated by a single large dose irradiation

— especially as to immunological evaluation —

Koichi Konoeda, Shuichi Mikuriya, Akihiko Mikami, Kazuo Hatano,

Tadao Soda* and Hiroshi Ooami**.

Division of Radiotherapy, Division of Oral Surgery* and Division of Pathology**, National Medical Center Hospital.

Research Code No.: 603

Key Words: Carcinoma of the oral cavity, A single large dose irradiation, Immunological evaluation

Intra-cavitary radiotherapy with electron beam to carcinoma of the oral cavity may be superior to the other treatment because of characteristic dose distribution, no exposure for therapists and less side effects such as osteonecrosis and ulcer. It is desirable to reduce the fractions of irradiation and to apply the method of a large dose irradiation at a time (A single large dose irradiation method), for the treatment of carcinoma of the oral cavity, because in this method, surgical procedure is required to fix the tongue and separate the buccal mucosa from the irradiation beam. We have been treating carcinoma by a single large dose irradiation method because it takes favorable radiation effect and it may increase immuno competence in hosts. We applied this method to carcinomas of the oral cavity which were protruded type and staged as T1 and T2. The materials were treated at National Medical Center Hospital in Tokyo between April 1976 to October 1979. Male to female ratio was 14 to 7, and their age distribution was from 24 to 77 years old (mean 55.9 years old) in 20 cases of T1N0M0-T2N0M0 and one case of T4N1M0 in TNM classification.

This study showed the following results.

1) Macroscopic radiation effect was observed 4 weeks after irradiation. Disappearance of the tumor was noted in 16 cases, remarkable regression was in 4 cases and residual ulcer without tumor was one case.

2) Biopsy was not performed because of complete disappearance of the tumor in 5 out of 21 cases, but biopsy or resection of the tumor was performed in the remaining 16 cases from 4 weeks to 2 months after the irradiation and their radiation effect was studied. Namely, their microscopic analysis disclosed Ooboshi-

Shimosato' Grade IV in 11 out of 16 cases, Grade IIIB+IV in one case, Grade II+IV in 3 cases and Grade I+III+IV in one case.

3) We also investigated a relationship between the grade of cell infiltration in the destroyed cancer nests and prognosis. Three cases showed no mononuclear cell infiltration with local cure with Ooboshi-Shimosato's Grade IVC. In these 3 cases, the disappearance of the mononuclear cell infiltration was felt to be due to the disappearance of cancer cell by the radiation therapy. They have been all alived and their post-therapeutic survival period is ranging from 2 years 5 months to 3 years 5 months. Two out of 8 cases which showed remarkable cell infiltration died 10 months and 3 years 5 months after irradiation. Remaining 6 cases have been alived and their post therapeutic survival period is ranging from 3 years one month to 5 years 7 months. Other 4 cases which showed slight cell infiltration died from one year one month to 3 years 3 months after irradiation. Therefore the cases which had no mononuclear cell infiltration with local cure or had remarkable cell infiltration showed favorable prognosis. Furthermore, the degree of cell infiltration by a single large dose irradiation group was apparently prominent than by operation without radiation group ($p < 0.05$).

4) Peripheral lymphocytes, T cells, B cells and blastoid formation rate induced by PHA in vitro were all increased after a single large dose irradiation. The reaction to 4 kinds of immunological skin tests was also enhanced. Especially, PPD skin reaction was enhanced remarkably ($p < 0.05$).

5) Five years actuarial survival rate and relative survival rate of fresh 17 cases was 88.9% (98.7%) in stage I, 63.5% (73.5%) in stage II. Therefore, it is seemed that a single large dose electron therapy to the oral cavity gave favorable effect for immuno status in hosts, because immunological parameters and 4 kinds of immunological skin tests were all increased and enhanced after a single large dose irradiation. Furthermore histopathologically, remarkable mononuclear cell infiltration in the degenerated cancer nests, which has close relation to the immune response in hosts, was observed.

目次

I はじめに

II 対象及び方法

1 対象

2 方法

III 結果

1 1回大量照射法による放射線照射効果

1) 1回大量照射後の肉眼的所見

2) 病理組織学的検討

① 1回大量照射による直接効果

② 間接的効果

—主として細胞浸潤に関して—

2 免疫学的検査結果

3 生存率及び局所制禦率

IV 考察

V 結語

I. はじめに

口腔癌に対しては、その治療効果や、機能保存という意味から、放射線治療に重点が置かれ、小線源治療の有効性が指摘されている^{1)~8)}。しかし、

電子線による腔内照射が可能となってからは、腫瘍の部位、大きさ、発育形式によっては、その線量分布の特徴から、むしろ電子線による腔内照射の方が適していると思われる症例も経験されるようになってきた。特に、舌癌の T1 症例及び T2 症例に対しては、既に、1回に大線量の電子線腔内照射を行ない、小線源治療と同等の成績をあげ、しかも潰瘍形成、下顎骨壊死などの障害が極めて少ないという報告もなされている⁹⁾¹⁰⁾。我々は T1, T2 症例のうち主として外向性発育¹¹⁾¹²⁾を示すものはこの治療法の適応であり、根治治療が可能と考えた。従来から、腔内照射に際しては、舌の固定や頬粘膜の圧排を必要とし、これを確実にこなうためには、外科的処置を必要とする場合が少なくなかった。このためには、なるべく分割の回数を減らし¹²⁾、できれば1回の照射で治療を終えるようにすることが望ましい訳で、その意味もあって、1回に大線量を照射する方法（以降1回大量照射法と称す）をこの領域の癌の治療に採

用してきた。この方法は口腔領域以外の癌にも既に用いられており¹³⁾⁻¹⁸⁾、放射線照射による直接的な治療効果もよく、また後に述べるように宿主の免疫能によい影響を与えるとも考えられている。昭和51年4月にこの治療法を開始して以来、昭和54年10月までに21例に達し、ある程度の成果も得られたように思われるので、この治療成績および、放射線治療効果を発表することにした。放射線治療効果は、癌細胞に対する放射線の直接的効果のみならず、その治癒過程に免疫学的背景があることも指摘されており¹²⁾⁻²⁰⁾、今回は、照射前後に免疫に関する数種の検査²¹⁾²²⁾を行ない、また放射線照射効果の判定の為に、照射後の生検材料あるいは切除材料について、その直接的な効果と、免疫能との関連があるといわれる癌細胞内の細胞浸潤の程度を病理組織学的に検討した。

II. 対象及び方法

1) 対象

昭和51年4月から昭和54年10月までに国立病院医療センター口腔外科および放射線科を受診した口腔癌21例である。性別、年齢、部位、TNM分類²³⁾及び照射方法をTable 1に示す。性別は男女比14:7、年齢は24~77歳、平均55.9歳である。この21例の部位別内訳は舌8例、歯齦歯槽4例、口唇3例、口蓋3例、頬部粘膜2例、口腔粘膜に多中心性発生したもの1例であった。TNM分類²³⁾はTable 1に示すようにT1N0M0~T4N1M0であるがT4症例1例を除き残りはT1、T2症例であり、病期分類²³⁾はstage I 10例、stage II 10例、stage IV 1例となった。21例中18例は新鮮例であり、他の3例のうち、1例は前治療より7年目に再発したと思われる症例であり、残り2例は他院の治療にて、腫瘍残存のため、6カ月後および3カ月後に来院した症例である。

2) 方法

各々の放射線照射方法はTable 1に示してある。ベータトロンによる電子線を用い、1回に25~30Gyを照射して終了するか、或は1週間隔で1回線量8~20Gyを2~3回(大多数は初回20Gy、次回10Gy)照射し、総線量が25~38Gyにな

るように照射した。照射野は2.0cmφ~6×6cm、照射エネルギーは4~10MeVであった。内向性浸潤性発育の症例、及び解剖学的に1回大量照射法による腔内照射法のみでは線量を十分に投与出来ないと思われた症例には、当初から外照射を併用することにし、1回大量照射2~5週後にリニアック6MV超硬X線で1回線量3Gy、週3回法による外照射で26~39Gyを照射した。

III. 結果

1) 1回大量照射による放射線照射効果

1回大量照射による放射線照射効果についてまとめたものはTable 2「口腔癌に対する肉眼的照射効果、病理組織学的効果」に示してある。

a) 1回大量照射後の肉眼的所見

1回大量照射後の肉眼的所見の検討は、Table 2に示すように、照射終了4週後の所見について行なった。局所の腫瘍が完全消失したものの16例、内stage I 7例、stage II 8例、stage IV 1例、僅かに残存したもの4例、内stage I 2例、stage II 2例、腫瘍消失したが潰瘍の残存したもの1例、stage Iである。僅かに腫瘍の残存した4例のうちの1例、症例9、stage IIは5カ月後再発し、リニアック6MV超硬X線で1回線量3Gy、週3回法による外部照射にて56Gy照射したが5カ月後に癌死した。症例11、stage Iは6カ月後に再発し、リニアック6MV超硬X線で1回線量3Gy、週3回法による外部照射にて24Gy照射したが全身状態悪化のため放射線治療を中止し、6カ月後癌死した。症例18、stage Iは1年後再発し、腫瘍切除術を実施、健存中である。残り1例の症例21、stage Iは5カ月後再発し、腫瘍切除術を実施、健存中である。腫瘍消失したが潰瘍の残存した症例17、stage IIは9カ月後潰瘍消失し、瘢痕を残すが健存中である。Fig. 1 (a)、(b)は放射線照射前の肉眼的所見であり、表面不整で隆起性病変である。これに対し照射野3cmφにて1回30Gyを照射したのであるが、照射時前半15Gyを照射エネルギー6Mevにて照射し、後半15Gyを4Mevにて照射した。Fig. 1 (b)は照射2カ月後の肉眼像である。腫瘍は完全消失し瘻

Table 1 Age, Site, TNM Classification of Carcinoma of the oral Cavity and their irradiation method.

No.	name	sex	age	site	TNM classification		previous treatment	intracavitary irradiation (a single large dose of betatron electron)		external irradiation (conventional fractionated dose of linac 6 MV X-ray)		note
					TNM	stage		energy	field	dose, time	field	
1	M. S.	M	68	lower lip	r-T1N0M0	I		4MeV 6MeV	3.0cmφ	30 Gy × 1		
2	M. S.	F	42	tongue floor of mouth	T2N0M0	II	FT-207 1800 mg BLM 75 mg	8MeV	2.5cmφ	25 Gy × 1	after 6 weeks 6 × 4 cm ²	three times a week 3 Gy × 10
3	S. F.	M	59	gingiva of maxilla; floor of mouth	T2N0M0	II		10MeV	3.5cmφ	30 Gy × 1		leukoplakia
4	M. H.	M	77	buccal mucosa	T2N0M0	II	FT-207 2800 mg BLM 135 mg ⁶⁰ Co 15 Gy	10MeV	2.0cmφ	10 Gy × 3 8 Gy × 1		
5	H. K.	F	24	soft palate	T1N0M0	I		6MeV 10MeV	2.0cmφ	10 Gy × 3		
6	K. N.	M	31	tongue	T2N0M0	II		6MeV	3.0cmφ	30 Gy × 1		
7	K. I.	M	39	tongue	T1N0M0	I		6MeV	3.0cmφ	30 Gy × 1		leukoplakia
8	N. F.	M	74	lower lip	T1N0M0	I		10MeV	3.0cmφ	30 Gy × 1		
9	M. K.	M	76	alveolar buccal mucosa	T2N0M0	II		10MeV	3.5cmφ	30 Gy × 1	after 6 weeks 5 × 5 cm ²	three times a week 3 Gy × 10
10	F. I.	F	65	lower lip	T2N0M0	II		6MeV	6 × 2cm ²	12 Gy × 1 10 Gy × 2		
11	A. A.	M	27	tongue	T1N0M0	I		10MeV	3.0cmφ	30 Gy × 1 10 Gy × 1	after 2 months 7 × 8 cm ²	three times a week 3 Gy × 10
12	T. K.	M	37	palate buccal mucosa gingiva	T4N1M0	IV		10MeV 6MeV 10MeV 10MeV 10MeV	3.0cmφ 6 × 6cm ² 4.0cmφ	30 Gy × 1 10 Gy × 1 10 Gy × 1 20 Gy × 1 10 Gy × 1	after 6 weeks 7 × 7 cm ²	three times a week 3 Gy × 13 leukoplakia
13	S. M.	M	65	tongue	T2N0M0	II		10MeV	4.0cmφ 5.0cmφ	20 Gy × 1 10 Gy × 1		
14	U. Y.	F	65	gingiva	T1N0M0	I		10MeV	2.5cmφ	20 Gy × 1 10 Gy × 1		

6	II	s.c.c.		complete disappearance	after 4 weeks					100	+	+	-	-	3Y neck 3Y5M → DWD
7	I	verrucous carcinoma		complete disappearance	no biopsy										2Y3M MIS OCC → IRR 4Y7M → NED
8	I	s.c.c.	after 2 months partial resection	complete disappearance	after 2 months					100	+	+	-	-	4Y4M → NED
9	II	s.c.c.		marked regression	after 4 weeks		70			30	+	+	+	+	10M → DWD
10	II	s.c.c.	after 5 weeks partial resection	complete disappearance	after 5 weeks					100	+	+	+	+	4Y1M → NED
11	I	s.c.c.		marked regression	after 5 weeks	30		50		20	+	-	-	-	9M REC → IRR 1Y1M → DWD
12	IV	s.c.c.	after 2 months resection	complete disappearance	after 2 months					100	+	+	-	-	3Y9M → NED
13	II	s.c.c.		complete disappearance	after 2 months					100	-	-	-	-	3Y5M → NED
14	I	s.c.c.	after 2 months partial resection	complete disappearance	after 2 months	10				90	+	+	+	+	3Y REC → OPE 3Y5M → NED
15	I	s.c.c.		complete disappearance	no biopsy										3Y4M → NED
16	II	s.c.c.		complete disappearance	no biopsy										1Y4M REC 2Y6M → DI
17	II	s.c.c.		residual ulcer	after 5 weeks					100	+	+	-	-	3Y1M → NED
18	I	s.c.c.		marked regression	after 4 weeks					100	-	-	-	-	2Y7M → NED
19	II	verrucous carcinoma		complete disappearance	no biopsy										2Y6M → NED
20	I	s.c.c.	after 4 months partial resection	complete disappearance	after 5 weeks					100	±	±	-	-	2Y5M → NED
21	I	s.c.c.	after 5 months partial resection	marked regression	after 4 weeks		20	80			-	-	-	-	5M REC → OPE 2Y5M → NED

s.c.c.: Squamous cell carcinoma, DI: Died with intercurrent disease, DWD: Died with disease, NED: No evidence of disease, IRR: Irradiation, REC: Recurrence, META: Metastasis, MIS OCC: Miscellaneous occurrence, OPE: Operation, cell infiltration*: Mononuclear cell infiltration was observed in or around the cancer nests, □: Marked mononuclear cell infiltration.



Fig. 1(a) Before irradiation (r-T1N0M0). The tumor was located in the lower lip and forming protruded lesion with uneven surface measuring $2.0 \times 2.0 \times 1.5$ cm.

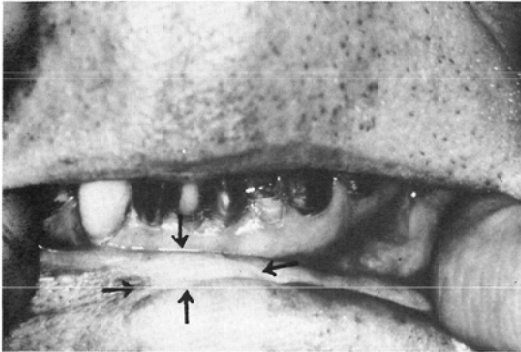


Fig. 1(b) Two months after a single large dose irradiation of 30Gy. The tumor became fibrous tissue.

痕化している。

b) 病理組織学的検討

① 1回大量照射による直接効果

1回大量照射による直接効果については、Table 2に示した。放射線照射による治療効果の程度は大星一下里分類^{24)~27)}(Table 3参照)に従って分類し、病理組織学的に検討された材料について、大星一下里分類のGrade III以上の効果を示す変化が全体の70%以上の範囲に及ぶものを著効があったとすれば、全例に著効があったとみなすことができる。尚、大星一下里分類のGrade IVの効果を示す範囲が100%のものが16例中11例(68.8%)あり、これは根治照射の目的を達し

Table 3 Histological Evaluation of Effects of Radiotherapy and Chemotherapy for Carcinoma (Oboshi Shimosato's Classification)

Grade I	Characteristic changes are not noted in tumor cells but tumor structures have not been destroyed (there is no defect in tumor nests resulted from lysis of individual tumor cells).
Grade II	In addition to characteristic cellular changes, tumor structures have been destroyed as a result of disappearance of tumor cells. However, variable number of "viable cells" still remain. <ul style="list-style-type: none"> A. Destruction of tumor structures is of mild degree, i.e., "viable tumor cells" are frequently observed. B. destruction of tumor structures is severe degree, that is, "viable tumor cells" are few in number.
Grade III	Markedly altered, presumably nonviable tumor cells are present singly or small clusters and "viable cells" are hardly seen.
Grade IV	No tumor cells remain in any of sections (local cure) <ul style="list-style-type: none"> A. Extensive areas of coagulation necrosis are present. B. Granulation tissue with or without small foci of necrosis including keratotic debris remains. C. Only cicatrix is observed.

ているといえる。この11例中4例、症例3, 8, 10, 20に1回大量照射5週から4カ月後に手術を行なった。これは1回大量照射4週後の肉眼的観察所見では腫瘍消失していたものであるが、治療の完全を期すため、あえて手術を行なったもので、全例健存している。また、この11例中2例再発し、その1例の症例2は放射線治療、他の1例の症例6は腫瘍切除術を行なったが共に癌死した。症例1は局所は制御されたが他病死し、残り8例は健存している。これに対し、大星一下里分類のGrade III以下の変化を含む5例中、症例4は生検後経過観察、症例11は外照射を追加し、残り3例、症例9, 14, 21は1回大量照射後4週から5カ月に腫瘍切除術を行なったが全例再発し

た。再発に対して再び放射線治療を行なった3例、症例4, 9, 11は癌死し、部分的に腫瘍切除術を行なわざるを得なかった2例、症例14, 21は健存している結果となった。

② 間接的効果—主として細胞浸潤に関して—前に述べた放射線照射によって生じる癌細胞の直接傷害とは別に、放射線照射によって癌巢内に炎症性細胞浸潤が生じることが知られている^{17) 28)}。癌巢内の細胞浸潤(間葉系反応)は宿主の癌に対する防禦反応^{17) 18) 28) ~30)}と解釈され、この反応の強いものは予後がよいといわれている^{17) 18) 28) ~30)}。今回の口腔癌に対するベータトロン電子線による1回大量照射後、4週から2カ月後に生検又は腫瘍切除術を実施した16例について、癌巢内における細胞浸潤の程度を病理組織学的に検討した。即ち、癌巢内のリンパ球、プラズマ球、マクロファージ、好酸球の細胞浸潤の程度について、ほとんど細胞浸潤のみられないもの、細胞浸潤の程度の軽いもの、中等度のもの、著明なものを各々、一、十、卅、卅の記号で現わし、十が2種類以上みられる症例、卅又は卅が1種類でもみられる症例を細胞性反応²⁹⁾の強いものとみなし、それをTable 2にワクで囲って示した。ほとんど細胞浸潤のみられないものは、症例12を除き、他の3

例、症例13, 18, 20は大星一下里分類のGrade IV Cの変化を示し、局所が完全に治癒、細胞浸潤も認められなくなり、これは2年5カ月以上3年5カ月まで健存している。僅かな細胞性反応を示した4例、症例1, 2, 4, 11は各々2年10カ月後他病死、1年1カ月後、1年9カ月後、3年3カ月後に癌死した。細胞性反応の強い8例のうち2例、症例6, 9は各々3年5カ月、10カ月後癌死したが、残り6例、症例3, 8, 10, 12, 14, 17は3年1カ月以上5年7カ月まで健存している。腫瘍が完全消失し、生検を行わなかった5例のうち1例、症例16は1年4カ月後再発したが、患者が治療を拒否したため1年2カ月後死亡した。残り4例、症例5, 7, 15, 19は2年6カ月以上4年10カ月まで健存している。これらの各々の生存率をFig. 2に示す。生検を行わなかった群で、死亡した1例は再発時、直ちに治療を行なえば、根治の可能性が大であると思われた為2年6カ月以降の生存率は点線で示した。生検を行わなかったもの、細胞浸潤のみられないもの及び細胞性反応の強かったものの生存率は、僅かな細胞性反応を示したものに比し高い。1回大量照射法を開始する以前は、T1, T2 症例には、放射線治療を行わず、腫瘍切除のみを実施していたわ

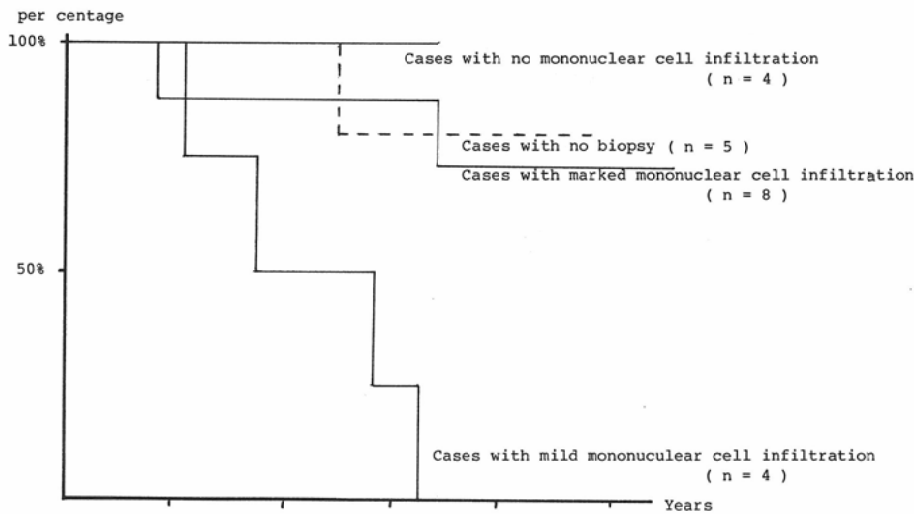


Fig. 2 Survival rate on grade of mononuclear cell infiltration

Table 4 Cell infiltration in the controled group which was operated without radiotherapy.

No.	name	sex	age	site	TNM classification		histology	cell infiltration			
					TNM	stage		lympho-cyte	plasma-cyte	macrop-hage	histioc-yte
1	I. T.	F	70	gingiva	T1N0M0	I	s.c.c.	+	-	-	-
2	T. T.	M	69	gingiva	T2N0M0	II	s.c.c.	-	-	-	-
3	S. A.	M	49	gingiva	T2N0M0	II	s.c.c.	-	-	-	-
4	T. K.	M	61	lower lip	T1N0M0	I	s.c.c.	-	-	-	-
5	K. M.	M	63	tongue	T1N0M0	I	s.c.c.	-	-	-	-
6	T. S.	F	42	tongue	T2N0M0	II	s.c.c.	-	-	-	-

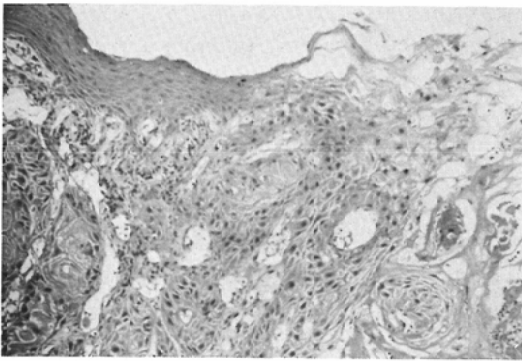


Fig. 3(a) Before irradiation. Invasive well differentiated squamous cell carcinoma of floor of mouth. (H.E. 10×20)

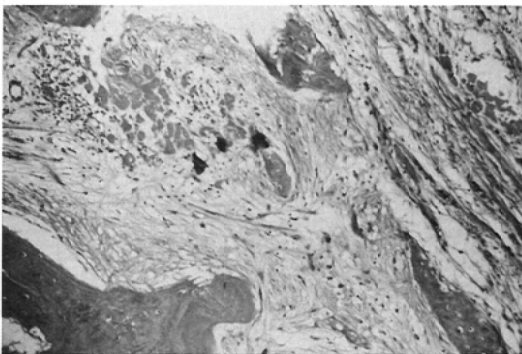


Fig. 3(b) Microscopic finding of resected material. Fibrotic tissue was seen in the majority field and necrotic lesion was seen in the minor field. (Ooboshi Shimosato's grade IVA+IVC) Lymphoid infiltration was seen around the necrotic lesion. (H.E. 10×20)

けで、昭和49年4月から昭和51年3月までにその症例が6例ある。これを Table 4「口腔癌非照射切除例の病理組織像と細胞性反応」に示す。この6例は比較的早期の口腔癌で T1 3例、T2 3例であり、これらを対照として、1回大量照射後生検又は腫瘍切除術を行なった症例のうち、大星一下里分類の Grade IV Cで細胞浸潤のみられない症例13、18、20は腫瘍が完全に消失したため細胞浸潤も消失してしまったと考え、これらを除いた13例と細胞性反応について比較検討した。この対照の6例中1例(16.7%)が僅かな細胞性反応を示したのみで、電子線1回大量照射群の方に明らかに細胞性反応が強く現われるものが多く認められた ($p < 0.01$ 有意差あり)。Fig. 3 (a), (b) は口腔底癌に対する1回大量照射例であるが、Fig. 3 (a) は放射線照射前の病理組織像であり、高分化型扁平上皮癌である。Fig. 3 (b) は照射エネルギー10MeVにて1回30Gy照射にて腫瘍消失したが、治療の完全を期して、照射後35日目に下顎部分切除を行なった病理組織像である。線維性組織中に壊死部が散在(大星一下里分類の Grade IVA+IVCの変化)し、その周囲に中等度の細胞浸潤を認める。

2) 免疫学的検査結果

前にも述べたように、今回行なった1回大量照射法については、宿主の免疫能を低下させることが少ないものと考えている。腫瘍免疫は主として、細胞性免疫が関与しているといわれる^{20)~22)}

卍	○		○	○○○○
卍	○○○ ○○○		○	○○○ ○○○ ○○○
+	○○○ ○○○		○○○	○○
±	○○			
-	○			
	before irradiation	start	1—2 W	3 W
			after the start	

PPD skin test

卍	○○		○○	○○○
卍	○○ ○○○			○○ ○○○ ○○○
+	○○○ ○○○			○○○
±	○		○	○○
-	○			
	before irradiation	start	1—2 W	3 W
			after the start	

Candida skin test

卍	○			○○○○
卍	○○○		○	
+	○○			○○
±	○○○		○	○○○
-	○○○ ○○○		○○	○○○ ○○○
	before irradiation	start	1—2 W	3 W
			after the start	

SK/SD skin test

卍	○			○
卍	○○○			○○ ○○○
+	○ ○○○		○	○○ ○○○
±	○		○	○
-	○○○ ○○○		○○	○○○
	before irradiation	start	1—2 W	3 W
			after the start	

PHA skin test

Fig. 4 Four kinds of immunological skin tests

ことから、これらの症例について、細胞性免疫に関する次のような検査を行なった。

① 4種の免疫皮膚反応、即ち PPD によるツベルクリン反応、カンジダ抗原皮膚反応、溶連菌 SK/SD による皮膚反応、PHA 皮膚反応。

- ② 末梢血リンパ球数
- ③ 末梢血T細胞数、B細胞数
- ④ PHA による末梢血リンパ球芽球化率である。

これらの結果は Fig. 4~Fig. 9 に示す。検査は照射前および照射開始後1週毎に行なった。25Gy 又は30Gy 1回照射で終了の場合は、照射終

了後第1週から行ない、20Gy および8~12Gy 照射を2~3回照射する大量照射例では、第1回目の照射1週後に照射開始後第1回目の検査を行ない更にその1週間後に第2回目の免疫学的検査を行なった。

4種免疫皮膚反応は Fig. 4 に示すように、いずれも照射前に比し、照射後に反応の増強がみられ、特に PPD では明らかに照射後に反応の増強がみられた ($p < 0.05$ で有意差あり)。

末梢血リンパ球数 (Fig. 5) は第1週、第3週は増加を示し、第2週、第4週はそれぞれ先週より減少したが、照射前と比較するといずれも増加

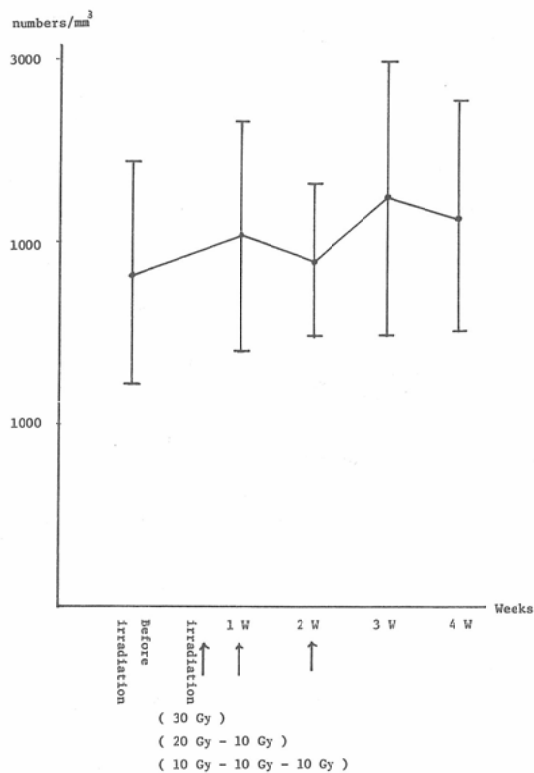


Fig. 5 Changes in absolute lymphocyte counts of peripheral blood

していた。

末梢血リンパ球中T細胞数 (Fig. 6) は末梢血リンパ球数と同様の变化を示した。

末梢血リンパ球中B細胞数 (Fig. 7) は照射開始後2週は減少したが、第1週、第3週、第4週では増加し、第4週が最も多くなった。しかし、このB細胞は細胞性免疫とは関係がなく、体液性免疫と関係があるといわれている³⁷⁾。

PHA による末梢血リンパ球芽球化率 (Fig. 8) は第3週に第2週よりわずか減少したが、全体の傾向として第4週まで上昇の傾向を示した。

3) 生存率及び局所制禦率

今回、1回大量照射を行なった21症例のうち新鮮例18例のうち stage IVを除く17例について生存率及び局所制禦率を求めた。病期別実測生存率を Fig. 9 に示す。病期別5年実測生存率は stage I 88.9%, stage II 63.5%である。病期別相対生

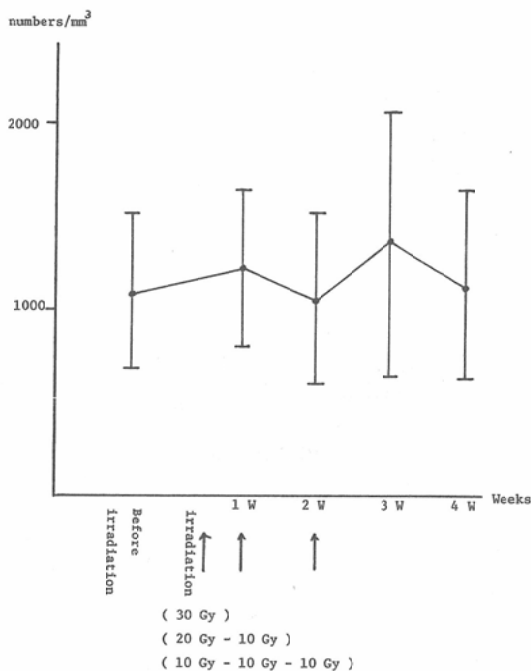


Fig. 6 Changes in T cell counts of peripheral blood (E rosette formation lymphocytes of peripheral blood)

存率を Fig. 10に示す。病期別5年相対生存率は stage I 98.7%, stage II 73.5%であった。2年間局所制禦率は stage I 78%, stage II 75%であった。

IV. 考 察

1) 我々の口腔癌に対する治療方針は TNM 分類²³⁾の T1, T2 症例のうち外向性発育¹¹⁾を示すものについては、根治を目的とした照射法による電子線腔内照射を行ない、浸潤性発育をする内向性¹¹⁾のものや、T3, T4 症例では外部照射又は腔内照射により腫瘍を縮小させた後、腫瘍切除術を行ない、リンパ節転移に対しては、症例に応じ放射線治療又は頸部廓清術を行なうのを原則としている。当然ながら小線源による組織内照射の適応例もない訳ではない。

2) 口腔癌の腔内照射に際し、最も重要であり、かつ技術を要することは、腫瘍を照射野の中心にとらえ、照射野外の健康な舌、頬粘膜が照射

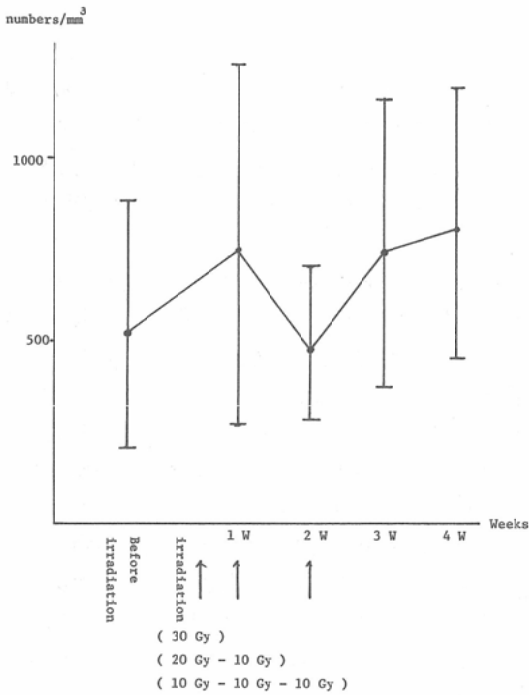


Fig. 7 Changes in B cell counts of peripheral blood (EAC rosette formation lymphocytes of peripheral blood)

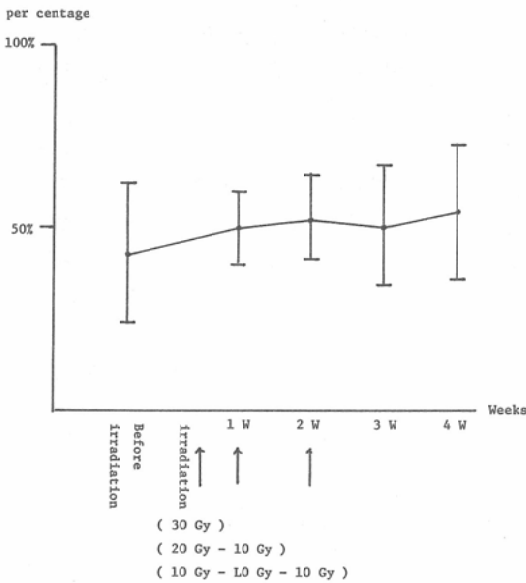


Fig. 8 Changes in blastoid formation rates of peripheral lymphocytes induced by PHA in vitro

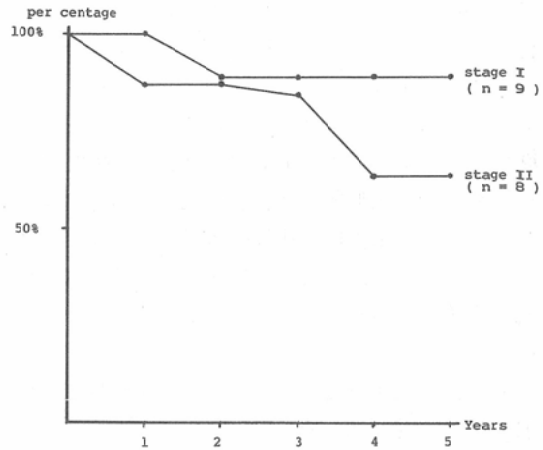


Fig. 9 Actuarial survival rate by staging on carcinoma of the oral cavity

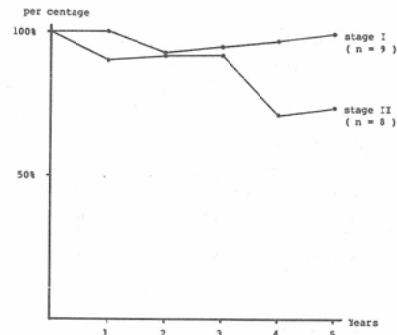


Fig. 10 Relative survival rate by staging on carcinomas of the oral cavity

野内に入りこまないようにすることである。この為、舌の固定、頬粘膜の圧排を十分に行なわねばならないが、患者自身の手、或は絆創膏などによる舌の固定だけでは当然不十分であり、外科的な舌の固定や、モールドによる頬粘膜の圧排など、外科的処置や種々なる工夫が必要である。照射回数を多くすることは、外科的処置を行なう場合は患者の負担を大きくすることになり、必然的に照射回数を減らすことを考慮することとなり、1~数回の治療で終えることが望ましい訳である。

3) 今回の1回大量照射法について、小線源治療法の場合と比較してみると、1回大量照射法では術者、介助者に被曝がない点、1回の治療時間

が2～13分と短かく、外科的処置も前以て抜歯を必要とする場合以外は、比較的簡単な手技で終わられる為、小線源治療や切除術などの外科的治療よりも手術侵襲が少ない。また腫瘍周辺の正常組織に対しても放射線照射による反応が軽微であり、従って潰瘍形成、下顎骨壊死などの障害発生が少なく、食事摂取も比較的容易であるなど患者の負担も少ない。病室での処置時の被曝もない為、看護者の負担軽減も出来るなど有利な点が多い。

4) 直接効果判定には、大星一下里の放射線照射効果の組織学的判定基準^{24)~27)}に従い、Grade III以上の変化を示す範囲が全体の70%以上を占めるものを著効ありとすれば、全例に著効があったとみなしてよい。これは、病理組織学的に扁平上皮癌で、比較的早期のものが大部分を占めたためと思われる。大星一下里分類のGrade IVの効果を示す範囲が100%のものが16例中11例(68.8%)あり、根治の目的を達したものと見える。これらの3年生存率は90%、2年間局所制御率は90.9%であり、大星一下里分類のGrade III以下の効果を含むものの3年生存率は40%、2年間局所制御率は20%であり、2年間局所制御率では大星一下里分類のGrade IVのみを示した群に明らかに高かった($p < 0.05$)。

5) 1回大量照射法は今までも膀胱癌、膀胱癌、前立腺癌等における術中(開創)照射、或いは、乳癌、胃癌の術前照射に応用され、良好な放射線治療効果が得られている^{13)~18)}が、これはその直接効果(放射線生物学での直接作用 direct action 及び間接作用 indirect action による生物効果)³¹⁾は勿論、間接効果である宿主の免疫能に対してもよい影響を与えた為であろうと解釈されている^{13)~18)}。従来から、放射線照射については、その免疫抑制効果の方のみが強調されている^{32)~36)}が、一方、in vitro では癌細胞と正常細胞の間に放射線感受性の差がなく、生体内に移植した場合、癌細胞と正常細胞の間に明らかな感受性の差が生じ、これが癌細胞に対する宿主の免疫学的拒絶の機転によるものと解釈されることや、放射線

照射によって癌細胞が死に至る過程に於てこれが抗原となり得るともいわれていることなど、そのほか動物実験での癌のワクチン作製には、放射線照射によるものが最も効果的といわれていることなど、放射線治療効果の背景に、宿主の免疫機構の関与が重要な役割を果しているとの報告¹⁵⁾¹⁹⁾²⁸⁾は多い。

6) 1回大量照射終了後4週から2カ月後に生検又は腫瘍切除術を行なった16例中の8例に間質又は変性癌巢内に強い細胞性反応を認めることが出来た。しかし、細胞性浸潤を示さなかったものが4症例あり、このなかの1例は大星一下里分類のGrade II B+IVを示したが、残り3例が大星一下里分類のGrade IV Cの変化を示した。これは癌細胞が完全に消失し、局所が完全治癒となったために、細胞浸潤もその役割を果して次第に消退した^{24)~27)}のではないかと思われた。一方、術前に放射線照射を行わずに切除した6例中強い細胞性反応を示したものは1例もなく、1回大量照射を行なった方に強い細胞性反応を示すものが明らかに多く認められた($p < 0.01$)。1回大量照射後、生検又は腫瘍切除術を行なうまで、炎症性疾患はなく、外科的処置も加えていないので、上述した細胞性反応は放射線照射によるものと解釈してよいと思われる。乳癌のリンパ球浸潤性髄様癌や胃癌、子宮頸癌などにおいて、高度のリンパ球様細胞浸潤を伴ったものは予後がよく、抗原性も高いといわれ²⁰⁾²⁹⁾³⁰⁾、この癌巢内へのリンパ球などの細胞性浸潤は、宿主の癌に対する免疫学的反応と考えられている¹⁷⁾²⁰⁾²⁹⁾³⁰⁾。我々の症例においても細胞性反応の強いものの方が細胞性反応の少ないものに比べ生存率が良好であった。

7) 腫瘍免疫は主として細胞性免疫が関与している²⁰⁾²⁸⁾³⁷⁾といわれるが、我々は宿主の免疫能のよい指標となると言われる4種の皮膚反応即ち、遅延型皮膚反応および、PHA 皮膚反応、更に末梢血リンパ球の絶対数、細胞表面マーカーによる末梢血リンパ球の subpopulation (T細胞、B細胞の絶対数)、PHA による末梢血リンパ球芽球化率である。その結果は、PPD によるツベルク

リン反応では、1回大量照射後に明らかに反応が増強した ($p < 0.05$)。他の免疫学的パラメーターについても、照射後の方が各種の反応の増強、或は細胞数の増加の傾向があった。頭頸部の放射線治療の場合と雖も、日が経つにつれて一般に末梢血リンパ球数、PHAによる末梢血リンパ球芽球化率が低下する³⁰⁾ものであるが、この1回大量照射法では、照射後にかえてこれらの細胞の絶対数および百分率が増加しており、宿主の免疫能の増強が示唆される結果となった。

8) 山下³⁸⁾によると、ラットの腫瘍局所に1回大量照射を行なうと、その脾内のリンパ球が特異的な抗腫瘍効果をもつことや、骨肉腫に対し放射線治療後直ちに腫瘍切除術を行なうのではなく、ある期間腫瘍を温存³⁹⁾した後の delayed amputation⁴⁰⁾や、切除術を行なわないで長期大線量放射線照射⁴¹⁾にてよい成績をあげていること、又、進行乳癌に対する1回大量照射法による術前照射にて免疫との関連が指摘されている *abscopal effect*³⁹⁾⁴²⁾が高頻度に見られる症例の切除材料には細胞性反応が強く現われる¹³⁾ことなどが報告されている。また、放射線照射はその対象及び条件により癌細胞の抗原性の発現、或は、増強作用があるとも言われているが¹⁹⁾⁴³⁾⁴⁴⁾、今回の口腔癌の1回大量照射後における種々なる細胞性免疫に関する検査においては、細胞性免疫の亢進を示唆するデータが得られ、病理組織学的にも変性癌巣内に細胞性反応が強く現われるなど、宿主の免疫能により影響を与えるデータが得られている。

この1回大量照射法による癌細胞の死の転帰は、従来の連日単純分割照射法による放射線治療で死に至る癌細胞よりも、大量に急速に死の転帰をとるであろうことが想像され、この死に至るまでの癌細胞が、より抗原性を拡大して生体に認識させ、いわゆる特異的免疫⁴³⁾⁴⁴⁾として作用しているのではあるまいかと考えられる。

9) 病期別生存率は、Fig. 9, Fig. 10に示すように、実測生存率及び相対生存率はそれぞれ、stage Iが1年生存率100% (102%)、5年生存率が88.9% (98.7%)であり、stage IIは1年生

存率が87.5% (89.9%)、5年生存率は63.3% (73.5%)であった。局所再発はおおむね放射線終了後2年以内に生ずることが多く⁷⁾⁸⁾、2年間局所制禦率はstage Iが78%、stage IIが75%であった。この口腔癌に対する1回大量照射法のstage I, IIの生存率及び2年間局所制禦率は小線源治療と同等の成績を示している⁷⁾⁸⁾。

V. 結 語

1) 口腔癌の主としてT1, T2の症例に1回大量照射法による電子線治療(総線量25~38Gy)を行なった。内向性浸潤型などで1回大量照射法のみでは線量不足と思われた7症例については、1回大量照射終了後3週から2カ月後にリニアック6MV超硬X線による追加照射を行なった。

2) 電子線1回大量照射による照射効果は肉眼的に16例に完全消失を認め、病理組織学的検討を行なった16例中11例(68.8%)に著明な放射線治療効果(大星一下里分類のGrade IV)が得られた。

3) 癌巣内に於ける細胞性反応について、病理組織学的検討を行なった16例中8例(50%)に癌巣内に強い細胞性反応が認められ、放射線照射を行なわなかった手術例には強く細胞性反応が現われたものは1例も認められず、1回大量照射を受けた群は明らかに細胞性反応が強く現われた。更に大星一下里分類のGrade IV Cの変化を示し、細胞性反応のないものを3例認めたが、これは癌細胞が完全に消失したために、細胞性反応が消退したものと考えた。

4) 免疫学的諸検査では、1回大量照射後の方が4種の皮膚反応が増強、末梢血リンパ球数、T細胞数、B細胞数、PHAによる末梢血リンパ球芽球化率のいずれも増加の傾向を示した。特にPPDによるツベルクリン反応では明らかに増強した。

5) stage IVの1例を除く新鮮例17例の病期別5年実測生存率及び相対生存率はそれぞれstage Iが88.9% (98.7%)、stage IIが63.5% (73.5%)であり、2年間局所制禦率はstage Iが78.8%、stage IIが75.0%であり小線源治療と同等の成績であった。

この発表は、厚生省がん研究助成金（総合研究—55—

5) による研究の成果である。

文 献

- 1) Paterson, R.: The treatment of malignant disease by radiotherapy, pp. 196—234, Edward Arnold Publishers, London
- 2) Fletcher, G.H.: Textbook of radiotherapy, pp. 286—315, 1980, Lea & Febiger, Philadelphia
- 3) Regato, J.A. and Spjut, H.J.: Ackerman and del Regatio's Cancer, diagnosis, treatment and prognosis, pp. 242—301, 1977, the C.D. Mosby Company, Missouri.
- 4) 辻井博彦, 入江五郎: 舌可動部癌に対する放射線療法の検討, 日本医放会誌, 38: 442—448, 1978
- 5) 小野 勇: 舌がんの治療選択, 耳鼻臨床, 70: 892—895, 1977
- 6) 重松 康: 口腔癌の放射線治療, 日本医放会誌, 37: 261—285, 1977
- 7) 堀内淳一, 奥山武雄, 小西圭介, 井上善弘, 竹田正宗: 舌癌の放射線治療—15年間の治療成績の分析—, 日本医放会誌, 37: 1041—1051, 1977
- 8) 森田皓三, 林繁次郎, 河辺義孝: 舌癌の放射線治療成績, 癌の臨床, 23: 511—518, 1977
- 9) 竹田千里, 松浦鎮, 小野 勇, 梅垣洋一郎, 中野政雄, 柄川 順, 砂倉瑞良: 進度別にみた舌癌の治療方針の検討, 日癌治誌, 2: 261—270, 1967
- 10) 梅垣洋一郎: 一回大量照射法と術中照射法(開創照射法), 太田邦夫, 山本 正, 杉村 隆, 菅野晴夫編集, 癌の科学, 第5巻, 癌の制圧—最近の治療学—, pp. 158—160, 1979, 南江堂, 東京
- 11) 御厨修一: 食道癌に対する Borrmann 分類の問題点, 24: 809—816, 1979
- 12) 御厨修一, 斉藤 勉, 此枝絃一, 五十嵐盛志, 広橋 彬, 五十嵐秀志, 横張竜一, 山田清美, 瀬戸輝一: 一回大量照射法を行なった口腔領域癌 10症例の肉眼的, 病理学および免疫学的検討, 日癌治誌, 14: 325—332, 1979
- 13) 御厨修一, 斉藤 勉, 松葉卓郎, 鳥居有人, 佐藤 修, 安達秀治, 横張竜一, 松村健三, 瀬戸輝一: 放射線照射により“abscopal effect”を呈した腋窩異所性乳癌の病理学的免疫学的検討, 日癌治誌, 13: 32—39, 1978
- 14) 御厨修一, 斉藤 勉, 此枝絃一, 松葉卓郎, 鳥居有人, 佐藤 修, 安達秀治, 横張竜一, 山田清美, 浅野 哲, 松村健三, 瀬戸輝一, 高谷治: 術前照射を行なった進行乳癌における abscopal effect とその評価, 日癌治誌, 14: 37—48, 1979
- 15) 御厨修一, 斉藤 勉, 松本恵一, 田中利彦, 梅垣洋一郎: 術中照射法, 癌の臨床別冊, 癌・放射線療法, pp. 133—136, 1978, 篠原出版, 東京
- 16) 御厨修一, 斉藤 勉, 此枝絃一, 可部順一郎, 石橋弘義, 野田栄治郎, 桜井正則, 松葉卓郎, 大網 弘: 一回大量照射法を行なった肺門部肺癌 2症例の照射効果について, 肺癌, 20: 73—79, 1980
- 17) 御厨修一, 此枝絃一, 三上明彦, 松葉卓郎, 鳥居有人, 佐藤 修, 川井三郎, 安達秀治, 上村志伸, 相良正彦, 大網 弘, 日高靖二, 工藤哲也: 週 1—3 回照射法にて術前照射を行なった進行噴門癌の放射線照射効果, 日癌治誌, 15: 76—85, 1980
- 18) 御厨修一, 此枝絃一, 三上明彦, 幡野和男, 藤井恭一, 古賀一誠, 木村 正, 安達秀治, 上村志伸, 相良正彦, 加藤利雄, 大西雅彦, 大網弘, 日高靖二, 工藤哲也, 松村健三: 進行乳癌に対する一回大量照射法による術前照射の照射効果, 日癌治誌, 16: 130—142, 1981
- 19) 後藤田栄貴: 放射線療法と免疫, 小林 博, 橋武彦編集, 腫瘍免疫学, pp. 289—292, 1975, 朝倉書店, 東京
- 20) 梅垣洋一郎: 腫瘍免疫と放射線治療—その臨床—, 癌の臨床別冊, 癌・放射線療法, pp. 27—34, 1978, 篠原出版, 東京
- 21) 横張竜一: 細胞性免疫とその検査法, 診断と治療, 65: 13—21, 1977
- 22) 蝦良英郎, 矢田健太郎, 小川絃一, 久野梧郎, 佐久木春夫, 富永憲治, 曾根三郎, 田岡清三郎: 癌患者免疫能の診断パラメーター, 癌と化学療法, 43: 733—742, 1977
- 23) Union Internationale Contre le Cancer: TNM classification of malignant tumors, third edition, pp. 17—26, 1978, union internationale Contre le Cancer, Geneva
- 24) Shimamoto, Y., Ooboshi, S. and Baba, K.: Histological evaluation of Effects of Radiotherapy and Chemotherapy for Cancers, Japanese Journal of Clinical Oncology, 1: 19—35, 1971.
- 25) 大星章一, 下里幸雄, 板倉克明, 梅垣洋一郎: 癌放射線療法の病理〔I〕癌組織の治癒過程の組織学的追跡(その1), 医学のあゆみ, 61: 618—625, 1967
- 26) 大星章一, 下里幸雄, 板倉克明, 梅垣洋一郎: 癌放射線療法の病理〔I〕癌組織の治癒過程の組織学的追跡(その2), 医学のあゆみ, 61: 665—671, 1967
- 27) 大星章一, 下里幸雄, 板倉克明, 梅垣洋一郎: 癌放射線療法の病理〔II〕癌組織の治癒過程に出現するリンパ球燻細胞反応の免疫学的意

- 義. 医学のあゆみ, 61: 725—730, 1967
- 28) 橋 武彦: 腫瘍細胞の表面抗原の表現と放射線照射—放射線治療への免疫学的考察一. 癌の臨床, 20: 84—89, 1974
- 29) 遠城寺宗知: 担癌体の免疫応答, 小林 博, 橋武彦編集, 腫瘍免疫学, pp. 289—298, 1975, 朝倉書店, 東京
- 30) 和田 健, 大野 浩, 山本益久, 堤 昌男, 宮田和幸, 高木健次, 森田展雄, 坂本忠幸, 榎野可代二: 口腔癌におけるリンパ球様細胞浸潤の意義, 15: 347—352, 日癌治誌, 1980
- 31) Hall, E.J.: Radiobiology for the radiologist, second edition, pp. 9—12, 1978, Harper & Row, Publishers, Philadelphia.
- 32) 菅原 努: 放射線免疫学. 菅原 努, 上野陽里: 放射線基礎医学, pp. 207—213, 1972, 金芳堂, 京都
- 33) 榎殿玲子: 腫瘍免疫を考慮に入れた放射線治療. 癌の臨床, 20: 90—95, 1974
- 34) 榎殿玲子, 松浦啓一: 担癌個体の免疫反応能力と免疫療法の可能性. 癌の臨床, 24: 965—971, 1978, 篠原出版, 東京
- 35) 小川恭弘, 木村修治, 今城吉成, 高島 均, 日吉幸雄, 松尾導昌, 高田佳木: 肺癌放射線治療患者における宿主の免疫動態. 日本医放会誌, 39: 390—396, 1979
- 36) Slater, J.M., Ngo, E. and Lau, B.H.S.: Effect of therapeutic irradiation on the immune responses. American Journal of Roentgenology, 126: 313—320, 1976.
- 37) 菊地浩吉, 森 道夫, 今村正克, 谷内 昭, 坂岡 博, 板倉克明, 石井良文, 松本脩三, 菊地由生子: 免疫に關与する細胞. 医科免疫学, pp. 24—28, 1979, 南江堂, 東京
- 38) 山下 孝: マウスにおける細胞性腫瘍免疫能に対する放射線の効果. 日本医放会誌, 41: 887—893, 1981
- 39) 山下 孝, 早川幸子, 本田久美子: 放射線誘導免疫における被照射腫瘍温存の意義. 第41回日本医学放射線学会, 生物部会口演
- 40) Jenkin, R.D.T., Calt, W.E. and Fitzpatrick, P.J.: Osteosarcoma, an assessment of management with particular reference to primary irradiation and selective delayed amputation. Cancer, 30: 393—400, 1972.
- 41) 福島 博: 骨肉腫に対する長期大線量放射線療法. 日本整外誌, 53: 61—79, 1979
- 42) Nobler, M.P.: The subscopal effect in malignant lymphoma and its relationship to lymphocyte circulation. Radiology, 93: 410—466, 1969
- 43) 梅垣洋一郎: 放射線療法—その最近の進歩. 木本誠二監集, 現代外科学大系, 年刊追補 1976-A, pp. 253—271, 1976, 中山書店, 東京
- 44) 土屋武彦, 法村俊之, 倉田俊一: 腫瘍局所照射における免疫系の役割. 第41回日本医学放射線学会, 生物部会口演