The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	舌癌の放射線治療の改善に関する研究
Author(s)	牧野, 利雄
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1973, 33(4), p. 308-322
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18556
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

舌癌の放射線治療の改善に関する研究

大阪大学医学部放射線医学教室（主任：立入　弘教授）
牧　野　利　雄

（昭和47年12月22日受付）

Radiotherapy of tongue cancer

by

Toshio Makino

Department of Radiology, Osaka University Medical School
(Director: Prof. H. Tachiiri)

Research Code No.: 603

Key Words: Tongue cancer, Radiotherapy

A total of 201 histologically proven squamous cell carcinoma of the tongue, which were treated initially by radiotherapy at Osaka University Hospital from January 1957 through September 1970, were reviewed. The external irradiation was introduced intentionally into treatment program for advanced tongue cancer (T3, T4 cases classified by UICC) since July 1966. The purpose of this study is to find a possible role of external irradiation in the results of T3 cases of tongue cancer, based on the analysis of 51 T3 cases (Series 2) with external and interstitial irradiation, comparing 46 T3 cases with interstitial irradiation alone (Series 1) for primary tumor. When the tumor controllability of the primary lesion was compared between two series, a marked improvement was obtained in Series 2. The difference was most remarkable in cases in which the tumor size was over 3 cm in diameter. There was also a marked improvement of the survival rate in the cases of stage 2 (T3NO). However, the external irradiation of a dose of 3000 R in 2 weeks could not show definite preventive effect to the development of neck node metastases. It was found that a dose of 6000 R–8000 R by Paterson system is needed even in cases in which the external irradiation was preceded up to a dose of 3000 R in 2 weeks. A histopathological study was made to find the possible relation to tumor response by external irradiation. Measuring labeling index before external irradiation was found to be useful to predict the effect. Namely, the cases with high labeling index showed marked response to external irradiation, on the other hand the cases with low index showed poor response. On histopathological grading, the cases with grade 3 showed a high incidence of neck node metastases and poor prognosis.

目　次

はじめに
I　治療体系の変更の狙いとその成績
　A　治療体系変更の要点
　B　治療成績
　　1　臨床材料
　　2　原発巣と後障害
　　3　頚部リンパ節転移

4　生存率
Ⅱ　病理組織学的研究と臨床研究との対応
A　その着眼点
B　材料と方法
C　結果
1　外部照射効果
2　原発巣
3　頚部リンパ節転移
4　予後
Ⅲ　考按
A　外部照射効果
B　原発巣
C　頚部リンパ節転移
D　照射線量と後障害
E　予後
まとめ

はじめに

舌癌の治療法は，長い歴史の中で手術療法[13)27)]と放射線療法[1)4)5)10)14)15)]が対等の治療成績を持ちながら行なわれてきたが，舌の機能を保存する点から放射線療法の方が優れている．原発巣の制御には放射線療法はラジウム針刺入による組織内照射が主役で今日でもその制御力は外部照射の追随を許されぬものである．しかし，外部照射についても超高圧放射線の開発と普及によつて皮膚の耐容性は問題とならなくなり，舌癌の進展例の治療において治療成績の向上に大きな役割をもつようになつた[1)14)]．阪大放射線科における治療法も1966年を一つの転機として外部照射を積極的に利用する治療体系に切りかえられた．

本論文はその治療体系の変更にともなつての臨床材料の分析をもとに，病理組織学的な研究との対応を求めたものである．

Ⅰ　治療体系の変更の狙いとその成績

A　治療体系の変更の要点

阪大放射線科における舌癌の治療体系は1966年6月末を境として二大別される．その時点までの治療体系は，姑息的に外部照射を行なつた第4病期を除いては，原発巣の治療は ^{60}Co 針の組織内照射のみで取扱い，頚部リンパ節転移には郭清術の施行を原則とした．一方，1966年7月以降の治療体系に超高圧γ線の外部照射が計画的に導入されている．その転機となつた1966年の集計[34)]から見出された問題点は次のものである．

原発巣については早期群（T1，T2）における原発巣の制御の失敗は主として ^{60}Co 針制入技術が巧みでなかつたことによるものであつたが，進行群（T3，T4）では原発巣が大きいため ^{60}Co 針刺入範囲内に腫瘍全部を充分に包囲できなかつたための制御の失敗が多くみられた．頚部リンパ節転移については，舌癌の頚部リンパ節転移には，根治的な郭清術の適用された例では約半数が制御されているが，全経過を通じて何らかの時点で頚部リンパ節転移が見られたものは，転移の見られなかつたものに比べて明らかに予後が悪かつた．そして頚部リンパ節転移発生と原発巣の進度の間には明らかに相関性があり，殊に進展群（T3，T4）では7割以上に頚部リンパ節転移を来たしていた．これは原発巣の進度に応じて頚部リンパ節転移を一貫した治療体系に置くことの必要性を示唆した．

以上の諸点を考慮して，1966年7月以降，進展例（T3，T4）に頚部リンパ節転移の存否に拘らず，^{60}Co γ線による外部照射 3,000R/2Wを原発巣と上頚部リンパ節領域に先行させ，それに引続いて組織内照射を行ない，頚部リンパ節のあるものにはその後に郭清術を行なつた．

この治療体系の狙うところを要約すると，原発巣に対しては腫瘍の大きさをこれに続いて行なう組織内照射で自信をもつて操作できるところまで縮小させておくことにより原発巣の制御を改善することであり，また，頚部に対しては，頚部リンパ節転移の発生を防止することであつた．

B　治療成績

1　臨床材料

大阪大学放射線科において1957年の初めから1970年9月末までの約14年間に取扱つた舌癌の新鮮例数は201で，その性別ならびに年令分布は（表1）に示した．またUICC[51)]によるTNM分類に基づいて分類したものを（表2）に示した．今回，著者の採用した臨床病期分類は堀内[17)]の分

Table 1. Sex and age distribution of 201 cases of tongue cancer (1957–Sept. 1970)

Age, Yr.	Male	Female	Total
20–29	4	7	11
30–39	18	10	28
40–49	16	7	23
50–59	34	24	58
60–69	38	17	55
70–79	14	8	22
80–89	3	1	4
Total	127	74	201

Table 2. TNM classification of 201 cases of tongue cancer

	N0	N1	N2	N3	Total
T1	22	0	0	0	22
T2	51	3	0	0	54
T3	77	20	0	3	100
T4	5	5	1	14	25
Total	155	28	1	17	201

Table 3. Correlation between clinical stage and TNM classification

Stage	TNM classification
Stage 1	T1N0, T2N0
Stage 2	T3N0
Stage 3	T1–3N1–2
Stage 4	T4N0–3, T1–3N3, M

Table 4. Age distribution of T3N0 and T3N1 cases of tongue cancer

Age, Yr.	Series 1 Jan. 1957–June 1966	Series 2 July 1966–Sept. 1970	Total
20–29	2	3	5
30–39	5	10	15
40–49	9	1	10
50–59	14	14	28
60–69	11	15	26
70–79	4	6	10
80–89	1	2	3
Total	46	51	97

類に従つた（表3）.

これらのうちで治療上最も問題の多いＴ３症例を研究対象として選んだが，Ｔ３Ｎ３症例は治療法が異なつたため対象から除外した．Ｔ３Ｎ３症例を除外してＴ３症例を治療体系変更の前後に分けて年令分布および頚部リンパ節転移の有無を示したものが（表4）（表5）である．年令分布では1966年７月以降の症例で，その中間値および平均値はそれぞれ59才，54才，1966年６月以前の症例では，55才，54才であり，両者の間には差はみられない．初診時の頚部リンパ節転移は，1966年７月以降の症例で51例中９例，1966年６月以前の症例で46例中11例，と差はみられない．

Table 5. Neck nodes metastases in T3N0 and T3N1 cases of tongue cancer on admission

Series	No. cases	Nodes not involved	Nodes involved
Series 1	46	35	11
Series 2	51	42	9
Total	97	77	20

治療成績の集計は1971年12月末に行なわれた．したがつて最短の症例にでも１年３ヵ月の経過観察期間がある．

２　原発巣

原発巣に放射線治療を行なつたのち臨床的，病理組織学的に全症例を観察し，１年後の局所制御の状態によつて集計した．その結果は（表６）に示した．

Table 6. Local control of primary tumor of T3N0 and T3N1 cases of tongue cancer according to tumor size

Tumor size	Series 1		Series 2	
2 cm–3 cm	6/11	60.0%	8/12	66.7%
3 cm–4 cm	17/25	68.0%	17/22	77.3%
4 cm–5 cm	5/11	45.4%	13/17	76.4%
Total	28/46	60.8%	38/51	74.5%

1966年６月以前の46症例のうち原発巣を制御できたのは28例で制御率は61％であつた．一方，1966年７月以降では51症例中38例で74％であつた．原発巣の大きさ別に制御率を比較すると，２cm以上３cm未満の大きさでは1966年６月以前のものと1966年７月以降のものはそれぞれ，60.0％，66.7％，３cm以上４cm未満のものではそれぞれ，

Table 7. Primary tumor response in T3N0 and T3N1 cases of tongue cancer after external irradiation (Series 2)

Response		Number of cases	
Excellent	(R 4)	5	9.8%
Fair	(R 3)	22	43.1%
Poor	(R 2)	7	13.3%
No	(R 1)	17	33.3%
Total		51	

68.0%，77.3%，4㎝以上のものではそれぞれ，45.4%，76.4%であつた．3㎝以上の症例に5%レベルで有意差がみられた．

外部照射のみによる原発巣の縮小効果は（表7）に示した．その効果判定の基準は，外部照射前の腫瘍部の大きさを立体的に測定し照射終了後の大きさと比較し，腫瘍が全く消失したものをR4，50%以上の縮小をみたものをR3，縮小はみたがその程度が50%未満であつたものをR2，変化がみられなかつたものをR1とした．その結果は，R4の5例，R3の22例を合せて27例（53.0%）に充分な縮小効果が認められた．

外部照射に次ぐ組織内照射の線量は Paterson[89] 法で計算し，局所再発および局所後障害の頻度から，組織内照射の至適線量を求めた．（表8）に示すように，平面刺入において 6,000R未満で局所再発の頻度が高く，8,000R以上では局所再発は少ないが放射線後障害を多くみた．局所再発と放射線後障害とがともに少ない組織内照射の至適線量は外部照射の線量が 3,000R/2Wの場合，6,000Rから 8,000Rの間にあると言える．

Table 9. Complication after radiotherapy in T3N0 and T3N1 cases of tongue cancer (Series 2)

	No. cases
Bone necrosis	6
Ulceration of tongue and floor of mouth	6
Total	12

原発部位の放射線による後障害は（表9）に示すように，1966年7月以降の外部照射を併用した51例のうち，12例（23.5%）にみられた．12例のうち6例（11.7%）は下顎骨壊死であつた．その他6例は舌および口腔底の潰瘍形成があつたが自然に治癒した．

3　頚部リンパ節

初診時に頚部リンパ節転移のなかつたT3NO

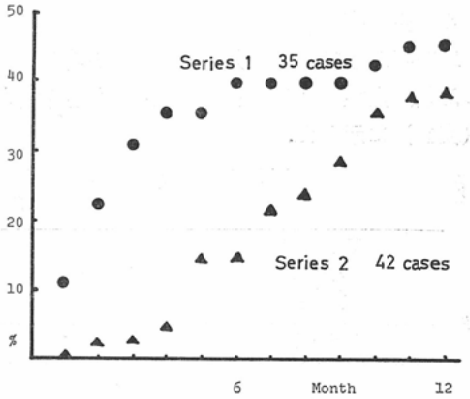

Fig. 1. Cumulative incidence of neck node metastases in T3NO cases of tongue cancer (comparison of Series 1 and Series 2)

Table 8. Treatment result of primary tumor in T3N0 and T3N1 cases of tongue cancer according to interstitial irradiation* doses after external irradiation (Series 2)

Doses (R)	No. cases	Local recurrense	Complication	Free of disease
4000–5000	1	1	0	0
5000–6000	5	4	0	1
6000–7000	7	2	0	5
7000–8000	17	1	6	10
8000–9000	1	0	1	0
9000–	6	1	2	3
Total	37	9	9	19

*Single plane.

群について，1966年7月以降の頚部予防照射群42例と1966年6月以前の非照射群35例とを，その後の頚部リンパ節転移出現率について比較した．結果は（図1）に示した．頚部リンパ節転移の出現は，4カ月時点では予防照射群で42例中2例（4.8%），非照射群で35例中13例（37.1%），6カ月時点ではそれぞれ，42例中6例（14.3%），35例中14例（40.3%）と予防照射群に好成績を認めた．しかし，12カ月時点では予防照射群42例中16例（38.1%），非照射群35例中16例（45.7%）となりわずかな差しか認められなかつた．予防照射群はS字状曲線を示し，非照射群は抛物線を示し，12カ月時点で両曲線は接近する．換言すれば，予防照射群では頚部リンパ節転移出現の時期の遅れがあり，全症例における出現率を論じるにはなお今後の観察と検討とが必要とも考えられる．

4　生存率

1957年から1970年9月末までの約14年間に治療した新鮮全症例 201の遠隔成績を実測生存率[33]で（表10）に示した．

1年生存率，3年生存率，5年生存率はそれぞれ，83.1%，51.2%，43.1%であつた．治療法を変更した1966年7月以降の症例で，それ以前の症例に比して2年生存率および3年生存率でかなりの向上がみられている．

全症例のうち，特に治療法の変更を行なつた第2病期について生存率を比較したものが（表11）である．1966年7月以降の群の生存率をそれ以前のものと比較すると，1年生存率で85.7%から97.6%へ，2年生存率で57.2%から81.8%へ，3年生存率で48.6%から78.0%へと向上がみとめられた．

II　病理組織学的研究と臨床研究との対応

A　その着眼点

前章において，外部照射と組織内照射の併用は単独の組織内照射よりも原発巣を制御する上で優れた結果を示したが，約$^1/_3$の例では外部照射で縮小がみられず，これらのものに無駄な時間を浪費させたとも言える．それ故，外部照射を行なう前に照射すべき腫瘍が放射線に対してどの程度の

Table 10.　Cumulative survival rates in all stages of tongue cancer (comparison Series 1 and Series 2)

Years after date of diagnosis	Alive at beginning of interval	Died during interval	Withdrawn alive during interval	Cumulative proportion survived	Standard error
Series 1					
1	104	17	—	83.7	3.6
2	87	33	—	51.9	6.6
3	54	7	—	45.2	8.1
4	50	4	—	41.6	8.2
5	49	7	—	35.6	9.1
Series 2					
1	97	17	—	82.5	3.8
2	80	18	10	62.7	5.0
3	52	3	15	58.5	5.2
4	34	—	14	58.5	5.2
5	20	—	11	58.5	5.2
Total series					
1	201	34	—	83.1	2.6
2	167	51	10	56.9	3.5
3	106	10	15	51.2	3.6
4	84	4	14	48.5	3.7
5	69	7	11	43.1	3.8

Table 11. Cumulative survival rates in stage 2 (T3N0) cases of tongue cancer (comparison of Series 1 and Series 2)

Years after date of diagnosis	Alive at beginning of interval	Died during interval	Withdrawn alive during interval	Cumulative proportion survived	Standard error
Series 1					
1	35	5	—	85.7	5.9
2	30	10	—	57.2	8.3
3	20	3	—	48.6	8.4
4	17	1	—	45.7	8.4
5	16	—	—	45.7	8.4
Series 2					
1	42	1	—	97.6	2.3
2	41	6	8	81.8	6.2
3	27	1	11	78.0	7.0
4	15	—	3	78.0	7.0
5	12	—	6	78.0	7.0

感受性をもつているかを予め知ることは必要である.

病理組織学的に放射線感受性を検討した報告は多い. Stewart[44] (1933) は腫瘍を構成する細胞の未熟未分化なもの程放射線によく反応することを報告した. Jacobson[22] (1948) は舌癌において角化の認められないものは放射線感受性が高いと報告している. Oota[37]は子宮癌で mitotic index のみでは放射線感受性を示さず未分化型のものが分化型のものより感受性が高いと報告した. 片木[24]は上顎癌で, 酒井[46]は喉頭癌で同じ傾向を報告した. そして今日まで未分化型のものの放射線感受性が高いことは通説になつている.

しかし, 細胞の動的な面 (細胞活性度) から放射線感受性を研究したものは少ない. 近年, 手枝の上で ^{3}H-Thymidine を用いた in vitro 法によるオートラジオグラフィーが, Veenema[52], Wolberg[53][54][55][56], Oehlert[38], Titus[47], 松井[32]によつて臨床に応用され, 予後の判定や制癌剤の感受性テストに有意義であるとの報告がある. この標識DNAによるオートラジオグラフィーが舌癌の外部照射における感受性を予測しうるのではないかと考え検討を行なつた.

また, 臨床的に同じ第2病期で同じ治療法を行なつたにも拘らず原発巣の制御, 頚部リンパ節転移の有無及びその制御, 遠隔成績に関して大きな差異があることは, 前章で述べた. 腫瘍におけるこれらの性質の相違を分析することは舌癌の治療法を改善していく上に必要である. 病理組織学的分類と腫瘍の予後との関連性を明らかにしたものでは, Broders[6] (1920) の口唇癌の報告が有名で, 後に Morrow[35]の舌癌についての追試がみられ賛意を表わしている. 今井[21] (1954) のCPL分類は舌癌の術後例で予後を良く示したと言う井上[20]の報告がある. Bloom[7][8] (1957) は客観性を重んじて score system を分類法に導入し予後との関連性を報告しているが, Arthur[3]はこれを舌癌に行なつて有効なことを示した. 以上のように病理組織学的分類法と予後との関係は明らかになつているが, 舌癌の原発巣の制御, 頚部リンパ節との関係を分析したものはあまり見られない.

以上の二つの点を解明することが本研究の主な狙いとなつている.

B 材料と方法

1966年7月以降のT3症例51例を研究対象とした. その一覧を (表12) に示した. このうち, 病

Table 12. Clinical data, labeling index and histological grading in T3N0 and T3N1 cases of tongue cancer (Series 2)

T3N0 cases

Case	Age	Sex	Labeling index	Grade	Response to irradiation	Neck nodes metastases		Local recurrence		Present status	Causes of death	Follow up duration	
1. K.S.	55	M	–	2	R4	10 m.	RND	10 m.	CH	Dead	Local	1 yr.	11 m.
2. T.K.	55	M	–	1	R3	5 m.	RND	–	–	NED	–	5 yr.	0 m.
3. R.U.	65	M	–	1	R2	5 m.	RND	8 m.	GT	NED	–	4 yr.	3 m.
4. S.K.	59	M	7.1	1	R1	9 m.	RND	9 m.	GT	NED	–	2 yr.	6 m.
5. F.H.	51	F	3.8	2	R1	–	–	2 m.	GT	NED	–	1 yr.	10 m.
6. T.N.	69	M	–	2	R4	–	–	6 m.	GT	Dead	Local	1 yr.	3 m.
7. T.N.	33	M	7.3	3	R1	10 m.	RND	–	–	Dead	Neck	1 yr.	5 m.
8. K.S.	70	M	13.3	1	R4	–	–	–	–	NED	–	2 yr.	0 m.
9. T.K.	34	F	15.6	1	R3	–	–	–	–	NED	–	2 yr.	0 m.
10. K.K.	62	F	–	1	R3	–	–	–	–	NED	–	3 yr.	0 m.
11. K.T.	22	F	–	2	R3	–	–	–	–	NED	–	3 yr.	10 m.
12. K.N.	73	M	–	2	R3	–	–	–	–	NED	–	4 yr.	10 m.
13. Y.M.	80	M	–	2	R1	–	–	–	–	NED	–	4 yr.	3 m.
14. T.T.	36	F	–	–	R1	–	–	–	–	NED	–	4 yr.	10 m.
15. L.T.	38	F	9.2	3	R4	7 m.	RND	–	–	WD	–	1 yr.	10 m.
16. K.K.	30	F	5.6	2	R2	5 m.	RND	–	–	NED	–	1 yr.	8 m.
17. Y.M.	65	M	12.9	2	R3	8 m.	RND	–	–	NED	–	1 yr.	7 m.
18. H.C.	56	F	11.6	1	R4	–	–	–	–	NED	–	1 yr.	3 m.
19. U.S.	71	M	6.6	1	R2	–	–	–	–	NED	–	1 yr.	10 m.
20. T.N.	64	F	2.9	2	R1	–	–	–	–	NED	–	1 yr.	5 m.
21. T.I.	60	M	3.2	1	R1	–	–	–	–	NED	–	2 yr.	3 m.
22. N.S.	62	M	20.2	1	R3	2 m.	RND	–	–	NED	–	2 yr.	4 m.
23. Z.H.	81	M	6.2	2	R1	11 m.	RND	–	–	NED	–	2 yr.	4 m.
24. M.O.	70	F	6.3	1	R3	–	–	–	–	NED	–	2 yr.	5 m.
25. A.K.	66	F	–	3	R3	4 m.	RND	–	–	Dead	Neck		11 m.

26.	H.K.	55	M	6.6	1	R3	–	–	–	–	NED	–	1 yr.	10 m.
27.	K.T.	67	M	5.6	1	R3	–	–	–	–	NED	–	2 yr.	10 m.
28.	K.F.	72	M	–	–	R2	–	–	–	–	NED	–	5 yr.	6 m.
29.	S.I.	53	M	–	2	R2	–	–	–	–	NED	–	5 yr.	2 m.
30.	S.H.	57	F	–	2	R2	–	–	–	–	NED	–	4 yr.	0 m.
31.	K.M.	47	F	–	3	R1	8 m.	RT	–	–	Dead	Neck	1 yr.	3 m.
32.	Y.M.	60	F	–	1	R3	9 m.	RND	–	–	Dead	Neck	1 yr.	8 m.
33.	M.M.	51	F	–	1	R3	–	–	–	–	NED	–	3 yr.	0 m.
34.	T.M.	59	M	–	–	R1	–	–	–	–	NED	–	2 yr.	0 m.
35.	Y.N.	53	M	4.7	3	R1	10 m.	RND	10 m.	GT	Dead	Both	1 yr.	3 m.
36.	Y.Y.	30	M	8.5	2	R3	7 m.	RND	–	–	NED	–	1 yr.	10 m.
37.	H.K.	57	M	–	–	R3	–	–	–	–	NED	–	4 yr.	10 m.
38.	M.M.	29	M	–	2	R1	–	–	6 m.	RT	NED	–	4 yr.	7 m.
39.	T.N.	35	M	10.0	3	R4	15 m.	RND	12 m.	GT	WD	–	1 yr.	10 m.
40.	M.S.	38	M	–	2	R3	7 m.	RND	–	–	Dead	Neck	1 yr.	4 m.
41.	H.H.	21	M	7.6	3	R3	5 m.	RND	–	–	Dead	Neck	1 yr.	0 m.
42.	T.O.	73	F	–	1	R4	–	–	12 m.	GT	NED	–	5 yr.	1 m.
T3N1 cases														
1.	F.M.	31	F	–	–	R1	–	–	–	–	Dead	Neck	1 yr.	0 m.
2.	C.T.	67	F	–	2	R2	–	–	–	–	Dead	Dist	1 yr.	1 m.
3.	I.O.	35	M	–	2	R1	–	–	–	–	Dead	Neck	1 yr.	0 m.
4.	F.I.	69	F	0.6	2	R1	–	–	2 m.	NT	Dead	Local		9 m.
5.	T.A.	59	F	–	–	R1	–	–	5 m.	NT	Dead	Local		9 m.
6.	Y.K.	66	M	–	–	R3	–	–	–	–	Dead	Other	2 yr.	11 m.
7.	M.T.	32	F	–	2	R1	6 m.	RND	8 m.	RT	Dead	Both	1 yr.	1 m.
8.	H.M.	64	M	–	–	R3	–	–	3 m.	NT	Dead	Local	1 yr.	5 m.
9.	T.N.	63	M	–	–	R2	–	–	–	–	Dead	Neck	1 yr.	9 m.

RND: Radical neck dissection. RT: Radiotherapy. GT: Glossectomy. NT: No therapy. NED: No evidence of disease. WD: With disease. Both: Local and neck meta. Dist: Distant meta. Local: Local recurrence. Neck: Neck node meta. Other: Other disease.

理組織標本の得られたのは42例であつた．オートラジオグラフィーを行なつたのは1968年4月以降の25症例であつたが，手技の失敗による3例を除き実際にその対象となしえた標本は22例であつた．

Tritium で標識された Thymidine を用いた in vitro 法によるオートラジオグラフィーは，津屋[50]，加藤[26]の方法に従つた．即ち，初診時に舌腫瘍部より5㎜ないし10㎜立方のできるだけ大きな塊を採取し，その3カ所から2㎜ないし3㎜立方の小片を取り，直ちに ^{3}H-Thymidine を10μCi/ml を含んだ37℃培養液（Eagle MEM 培地，阪大微研製）4 ml の中に移し，振盪恒温槽で1時間培養した．その後5％の Perchloric acid で2回洗浄し10％の中性ホルマリン液で固定した．組織標本を作成後，感光乳剤 Kodak NTB-3 を使い dipping 法で塗布し，7日間の低温下曝射の後，現像定着処理を行ない H-E 染色永久標本を作り細胞標識率（Labeling Index, 以下 L.I. と略す）を10^3倍油浸顕微鏡下で算定した．

扁平上皮癌の病理組織学的分類は Broders 法[6]が有名であるが，検者の主観によりその分度に相当の変動があること[35]と検体が小組織片であるため未分化部の範囲が充分に明らかでないこと[20]が指摘されている．この意味からは今井のＣＰＬ分類は摘出標本において良く予後を示している．しかし，放射線治療では摘出標本のような大標本は求めがたく，小組織片によらざるをえない．Bloom[7][8]（1957）の組織学的分類法に若干の修飾を加えた Arthur[3]の分類法は客観性が強いと思われたのでそれを選んだ．即ち，この分類法の特徴は度の決定に3つの要素，即ち，Keratinization, Mitotic activity と Hyperchromatism, 及び Cell irregularity に各々3段階の score を与え，その総合によつて3つの度に分けていることである．

C　結果

1　外部照射の効果

L.I. と外部照射の関連は（図2）に示される．L.I. が低い値（0.6—4.7）を示したものは外部照射の効果の乏しかつたＲ1とＲ2に多く，Ｒ1，Ｒ2の平均値はそれぞれ，4.5，6.1であつた．L.I. が高い値（8.5—20.2）を示したものは外部照射効果のみとめられたＲ3とＲ4に多くみられ，Ｒ3，Ｒ4の平均値はそれぞれ，10.4，11.6であつた．このことは L.I. が外部照射の効果と密接な関連があることを意味している．

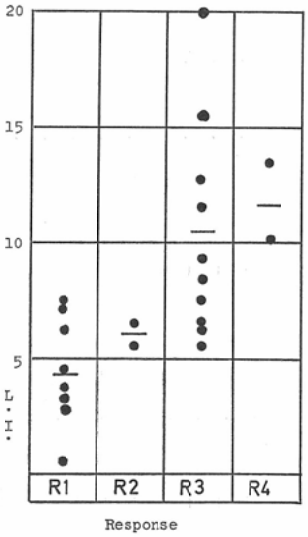

Fig. 2. Correlation between labeling index and primary tumor response in T3NO and T3NI cases of tongue cancer by external irradiation (Series 2)

病理組織学的分類と外部照射との関連は，第1度でややＲ3とＲ4の占める数が多かつたが，第2度と第3度ではＲ1からＲ4の占める数はほとんど一様で，特別な関係は示されなかつた．

2　原発巣の制御

原発巣の制御されていない症例はわずか5例であるが（図3），L.I. より見た場合，その全てが L.I. 10以下にみられ，一方，制御された例では L.I. は3から20まで広く分布しているが，L.I. が比較的高い値（9.8—20.2）を示した症例は原発巣の再発が少ないと言える．

病理組織学的分類との関係は（表13）に示した．第1度，第2度，及び第3度の原発巣の制御率はそれぞれ，81.2％，68.4％，71.4％と殆んど差はなく，原発巣の制御と特別な関連はみられなかつた．

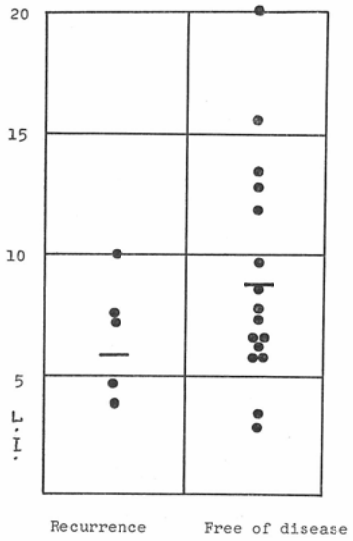

Fig. 3. Correlation between labeling index and local control in T3NO and T3NI cases of tongue cancer (Series 2).

Table 13. Correlation between histological grading and primary tumor control (T3N0 and T3N1, Series 2)

Grade	No. cases	Controlled	Uncontrolled
Grade 1	16	13 (81.2%)	3 (18.8%)×
Grade 3	19	13 (68.4%)	6 (31.8%)
Grade 3	7	5 (71.4%)	2 (28.6%)
Total	42	31 (73.8%)	11 (26.2%)

Table 14. Neck node metastases and its control by operation in relation to histological grading (T3N0, Series 2)

Grade	No. cases	Nodes involved	Controlled by operation	Nodes not involved
Grade 1	17	4(23.5%)	(2)	13
Grade 2	13	5(38.4%)	(4)	8
Grade 3	8	6(75.0%)	(−)	2
Total	38	15(35.9%)	(6)	23

3　頚部リンパ節転移

病理組織学的分類と頚部リンパ節転移との関連を示したものが（表14）である．予防照射後の頚部リンパ節転移の出現は第1度，第2度でそれぞれ，17例中4例，13例中5例と比較的少ない．一方，第3度では，それが8例中6例と極端に多い．しかも，郭清術による頚部リンパ節転移の制御は，第1度，第2度ではそれぞれ，4例中2例，5例中4例と成功率が高いのに比べて，第3度ではそれが6例のすべては不成功に終つている．

L.I.と頚部リンパ節との間には特別な関連は認められなかつた．

4　予後

病理組織学的分類と予後との関係は（表15）に

Table 15. Prognosis of tongue cancer in relation to histological grading (T3N0, Series 2)

Prognosis	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Died of tongue cancer after less than 2 years	1	3	5
Alive with recurrence and uncontrolled after 1 to 2 years	–	–	2
Alive with recurrence and controlled after 1 to 2 years	–	4	–
Alive without recurrence after 1 to 2 years	3	1	–
Alive with recurrence and controlled after more than 2 years	5	2	–
Alive without recurrence after more than 2 years	7	5	–
Total	16	15	7

示されている．第1度の症例では長期生存例が16例中12例と多く，そのうち再発が経過中にみられなかつた症例は7例であつた．また2年未満の観察であるが再発がみとめられない症例も3例みられ，第1度の症例は良好な予後が得られた．第2度の症例は長期生存例は15例中7例にみられた．2年未満観察中の症例では再発例が4例みられたが，適切な処置によつて良く制御されている．しかし，2年未満に3例の死亡もみている．第3度の症例は7例中5例が死亡しており，残りの2例は再発が制御されておらず死の転帰をとると思われる．第3度の予後は非常に悪い．

L.I.と予後との関係は，特別なものは認められなかつた．

III 考　　按

A　外部照射の効果

組織内照射の前に原発巣を縮小させるには外部照射が53%に有効であつたが，ここに2つの問題点がある．一つは，作用機序を同じくする組織内照射と超高圧放射線外部照射の併用よりも，異なつた作用機序をもつ化学療法などと組織内照射との併用の方が有利である可能性もあり得ることである．事実，清水[42]はBleomycinの全国集計により舌癌に52%に有効な縮小を示したと報告している．しかし，取扱つた症例の中に組織内照射で充分な根治的な制御が確約できるT1とT2の症例も含まれていることを考えると，現在の時点ではまだ放射線ほどには有効ではないと言えよう．今一つの問題点は，外部照射で縮小させえなかつた症例に無駄な時間と副作用を与えたことである．その解決には，外部照射を行なう前に予めその腫瘍の感受性を知つて選別しておくことが役立つであろう．この点で，in vitro法によるオートラジオグラフィーでL.I.の低い値を示すものは外部照射の効果が乏しく，高い値を示すものは外部照射の効果がある．即ち，外部照射前のL.I.を知ることで外部照射の効果を予測することができる．照射効果の良かつたものには照射前後のL.I.に差がみとめられたとYanagita[58]，松井[32]の報告がみられるが，高根[48]も照射前のL.I.で照射の効果を予測できるとはしていない．これは検査対象に種々の臓器の癌を種々の病期で混在して取扱い，治療法もそれぞれに異なつたためのように思われる．一方，著者は舌癌の特定の病期のもののみを取扱い，その上に外部照射を一定線量に決めて取扱つたのでかなりの関係がみられたものと考える．Wolberg[55]の人癌における制癌剤の感受性テストにおいて，L.I.の低い値を示したものは治療効果に乏しく，高い値を示したものは治療効果が認められたとの報告と著者の結果とは同じ傾向を示している．

ただ生検よりオートラジオグラム作成までに曝射時間に少なくとも7日が要ることは諸家[32)47)48]の場合と同じで，この点が実際に臨床に応用する場合に難があり，その実用化には今後さらに手技の改良が必要である．

病理組織学的に未分化なものに放射線感受性が高く分化したものは低感受性であると諸家[22)24)26)46]の報告が多く見られるが，未分化型といわれる症例でも必ずしも放射線に反応が良いとは限らないことは日常に臨床上経験するところであり，今回の病理組織学的分類の第3度でも外部照射の効果のみられなかつたものもみられ，逆に第1度でも効果のあつたものもみられた．

放射線感受性の予測手段として，病理組織学的検査はそれだけで絶対的なものではなく，宿主側の条件など他の知見をも総合して考慮されるべきものであるのは言うまでもないことである．

B　原発巣の制御

原発巣に対する外部照射の併用についての意義の解析はかなり困難な問題である．組織内照射の線量分布の解析は電子計算機によつて行なえるようになり[9)25)28)45]，その線量分布図による再発や後障害の解析が有力な手段となりえよう．しかしながら，retrospectiveな研究において，臨床例について原発部位の後障害，再発，残存と線量分布図の関係から原発巣の治療法の改善を示唆しうる明解を得るには至つていない[9)15)25]．

組織内照射の効果的な照射範囲は刺入された針によつて包含された領域内であることは線量分布図から明らかである．しかし，実際にラジウム針を刺入している場合，この有効照射範囲内に腫瘍を充分に包含しているという確信は腫瘍が大きくなるにつれて弱くなる．手術の場合は摘出標本の検索によつて腫瘍と境する健常組織をも含めて切除されたと言う実証を示し得るが，組織内照射の場合，触診により腫瘍範囲を決定するため，その確認は乏しい．1966年6月以前の症例の分析において，原発巣が3cmを超えるものに有効照射範囲の後部周辺に再発，残存を多くみた．このことは，Fletcher[15]，Castro[9]も報告している．口腔内の奥の方は，刺入操作が難しいため，腫瘍の後方部の包含は不確実となる場合が多いことによる．腫瘍周辺部は中心部に比べて細胞内酸素飽和度が

高いことは知られており，このために中心部に比べて周辺部は放射線感受性が高いとされる．

以上の諸点を考え合せて，放射線感受性の高い腫瘍周辺部を外部照射によつて致死させて，組織内照射範囲の境界領域の安全性を高めることにより，原発巣の制御の向上を狙つた．1966年7月以降のT3N0，T3N1，T3N2の症例に組織内照射に外部照射を併用して，原発巣の制御が56.5%から74.5%に著明に向上したことと，原発巣の大きさが増すにつれて，その向上は著明であつたことから，その狙いは目的を達せられたものと考える．

C　頚部リンパ節転移

頚部リンパ節転移の出現をみた症例は，頚部リンパ節転移の無かつたものに比べて予後が著明に悪いことについての報告は数多い．大阪大学放射線科の以前の分析[34]においても，頚部リンパ節転移のあつたものの3年生存率は33%，頚部リンパ節転移が経過中一度も出現しなかつたものの3年生存率は69%と大差がみられた．また，初診時に頚部リンパ節転移のないものでも15%から50%に経過中に出現を見た諸家[5,17,30,49]の報告がある．前回の報告でも45%に経過中に出現をみ，しかもその出現する領域は subdigastric node と submandibular node に最も多かつた．そこで頚部には予防照射の目的で原発巣の外部照射時に上頚部をも照射野に含めた．その結果は1年観察において照射群で38.1%に頚部リンパ節転移の出現を見，非照射群の45.7%と間に見られた差は期待をかなり下廻るものであつたが，頚部リンパ節転移の出現時期を遅延せしめることはできた．頚部の予防照射について Jesse[23]は口腔内癌において有効であつたと報告しているが，このうち舌癌には34%の頚部リンパ節転移がみられ，著者の38.1%の値と類似のものであり，舌癌においては頚部の予防照射は必ずしも有効とは認めがたい．Horiuchi[18]も舌癌の頚部予防照射は有効であると報告しているが，頚部リンパ節転移の問題のないT1症例を除くと症例数が少ないので予防照射群に有意差を立証しがたい．Southwick[43]は頚部予防郭清術において臨床上N0症例に39.9%の頚部リンパ節転移を認めたと報告しているが，この値と頚部予防照射後の頚部リンパ節転移の出現率の値と似かよつていることは興味深い．このことから頚部予防照射前に臨床上触知されずに存在していた転移性リンパ節が予防照射にも拘らず経過中に触知される大きさになつたと推測することの方が妥当なように思われる．頚部予防照射によつて頚部リンパ節転移が触知されうる大きさになる時間を遅延せしめることはできた．このことは，舌癌では3,000R/2Wの外部照射量によつて転移性リンパ節の発育をある程度は抑ええたが，完全に抑えるにはかなりの大線量が必要であることを示している．

原発巣の制御されていない症例は制御されている症例より頚部リンパ節転移の発生頻度が高いと Jesse[23]は示しているが，病理組織学的に頚部リンパ節転移の発生頻度を分析した場合，L.I.よりも組織学的分類の方が明確な指標となるように思われる．即ち，著者の材料からは第1度と第2度に頚部リンパ節転移が少ないのに反して第3度では頚部リンパ節転移の発生頻度が極端に高いという結果が得られた．Arthur[3]の舌癌における報告からも，第3度は予後が不良であることは言うまでもないが，頚部リンパ節転移の発生率の高いことがこの原因であることを著者の分析が明らかにした．しかし，第3度の症例に出現した頚部リンパ節に対する郭清術は全て不成功であつたことを考え合せると，従来より行なつてきた定期的観察による頚部リンパ節転移の発見，そして郭清術という方法は第3度の症例については取るべきでないと考える．そして，第3度の症例の頚部リンパ節転移に対する処置が今後舌癌の治療法を更に改善していく一つの要点である．

頚部郭清術の前に外部照射を行なつて10%程度再発が少ないという Henschke[16]，郭清術を顕微鏡的転移の段階で行なえば触知できるようになつてからの転移より成績が良いと予防的郭清術を強調した Monaco[27]，頚部リンパ節転移には放射線よりも郭清術の方が生存率の上で優れているとい

うMustard[29]，Saxena[41]，舌癌の頚部リンパ節転移は放射線に低感受性であるという井上[19]の報告，などを考え合せた時，術前照射と予防郭清術の組合せを積極的に行なうことの意義が示唆される．術前照射については，4,500R/4.5W以上の線量は皮膚の線量は皮膚の線維化によつて郭清術を困難にするというNorthrop[36]の報告と，予防照射によつて初診時より4カ月ないし5カ月までは頚部リンパ節転移の出現が少なかつた著者の結果より，3,000R/2Wの線量までは原発巣を含めて照射し，それ以上は上頚部のみに1,000R/1Wの線量の追加を行ない，その間に原発部位の健康組織を次に行なう組織内照射のために回復に向わせうるという方法を提案したい．予防郭清術は原発巣の治療後少なくとも4カ月以内に行なうことを原則としたいが，手術手技に与える問題にはなお充分な検討が必要であろう．

D　照射線量と後障害

外部照射と組織内照射を併用する場合，その線量加算が問題となる．即ち，高線量率で均一分布をもつて，間歇的に照射する超高圧放射線外部照射と，低線量率で不均一分布で，連続照射を行なう組織内照射とでは生物学的効果が単なる線量加算ではなし得ない．Ellis[11][12]はNSDの概念からこれを解明しようとしているが，実際に臨床データの集積から求めるより今のところ方法はない．

今回の外部照射と組織内照射の併用において，3,000R/2Wの外部照射の後，組織内照射に主力がおかれたが，組織内照射量が平面刺入の場合，6,000Rから8,000Rの間に至適線量が得られた．この値はPaterson[39]の組織内照射のみの場合に示した至適線量そのものであり，3,000R/2W程度の外部照射量では組織内照射のみによる至適線量から算術的に外部照射量を減算したものが外部照射後の組織内照射至適線量ではないことを意味している．実のところ，併用を始めた当初，単なる算術的計算によつて組織内照射量を決定したため，再発例をみたため，漸次，組織内照射量は増量された．

後障害のうち，下顎骨壊死が11.7%にみられたが，この値は組織内照射のみの堀内[17]，森田[30]の報告の5%，8.5%に比べて高い．外部照射照射量だけ多く下顎骨と歯肉に照射されたことが主な原因と思われる．しかし，進展群の原発巣を完全に制御しようとした場合，後障害が増加するのは止むをえないことにもなろう．

E　予後

1957年から1970年9月末までの14年間の舌癌新鮮症例201の5年生存率43%は代表的な諸家の報告[13][14][15][18][27][57]と似た成績である．1966年7月より外部照射を併用して第2病期において，3年生存率が48%から78%とかなり著しい向上をみた．この向上に外部照射の併用による原発巣の制御が大きな役割を果したが，綿密な経過観察による頚部リンパ節転移の早期発見及び積極的な頚部郭清術もまた制御によく貢献した．綿密な経過観察はどれだけ成績の向上に関与しているかは数値に表わすことはできないが，頚部リンパ節転移の早期発見という上でかなり多大の価値を認めないわけには行かない．全症例については，1966年7月以降のもので，それ以前のものの45%から58%へと3年生存率の向上をみている．しかし，第3病期と第4病期の成績の向上が認められないため，第2病期の成績の著しい向上も，全体としては，わずかな成績の向上をみたに終つている．今後，第3病期及び第4病期の成績の向上にも努力が払われる必要がある．

病理組織学的立場から予後をみた場合，Arthur[3]の報告と同じく，第1度と第2度は比較的良好な予後が得られ，頚部リンパ節転移も制御され易く長期生存者を多く得ている．これに反して，第3度は症例数としては多くないが，予後は極めて悪く，全てが死の転帰をとつている．第2病期において，これ以上の治療成績を向上させるには，第3度の症例の制御を如何にするかを考えねばならない．

まとめ

大阪大学放射線科における舌癌症例を材料として，外部照射を組み入れた1966年7月以降の治験例，とくにT3症例を中心に臨床的ならびに病理

組織学的に検討が行なわれた.

1. 原発巣に対しては，組織内照射に ^{60}Co 外部照射を先行させることによつて制御成績の向上がみられた. とくに，原発巣が3㎝を超える症例で組織内照射単独群との間に有意の差がみとめられた.

2. 頚部に対しては，外部照射による予防照射を原発巣と同時に行なつたが，頚部リンパ節転移の出現時期を遅延せしめたが，完全な抑制はできなかつた.

3. 1966年7月以降の第2病期の生存率はそれ以前のものに比べて著明に向上した.

4. 外部照射照射量が 3,000R/2Wの場合，その後の組織内照射照射量は 6,000Rから 8,000Rの間が適当である.

5. 外部照射を併用した場合，外部照射による縮小効果を予知する手段として，in vitro 法 ^{3}H-Thymidine によるオートラジオグラフィーによる Labeling Index が役に立つ.

6. 病理組織学的分類の第3分度は予後が悪い. 頚部リンパ節転移出現時の郭清術も制御が難しい. 第3分度の頚部リンパ節転移の制御が今後の問題である.

稿を終るにあたり，終始御指導と御校閲をしていただきました立入弘教授，重松康助教授に深く感謝します. また，多大の御協力を戴きました本学微生物病研究所加藤四郎教授，同附属病院放射線科山崎武講師，回生病院耳鼻咽喉科酒井俊一部長，本学歯学部放射線教室淵端孟教授，和田卓助教授ならびに本教室井上俊彦助手に感謝いたします.

文　献

1) Ash, C.L. and Millar, O.B.: Am. J. Roentgenol., 73 (1955) 611—619.
2) Ash, C.L.: Am. J. Roentgenol., 87 (1962) 417—430.
3) Arthur, J.F. and Fenner, M.L.: Clin. Radiol. 17 (1966) 384—396.
4) Baud, J.: Am. J. Roentgenol., 63 (1950), 701—711.
5) Berven, E.: Am. J. Roentgenol., 63 (1950), 712—715.
6) Broders, A.C.: J.A.M.A., 74 (1920), 656—664.
7) Bloom, H.J.G.: Brit. J. Radiol., 38 (1965) 227—240.
8) Bloom, H.J.G. and Richardson, W.W.: Brit. J. Cancer., 11 (1957) 359—377.
5) Castro, J.R., Lindberg, R.D. and Fletcher, G.H.: Radiology., 105 (1969) 165—171.
10) Cade, S.: Am. J. Roentgenol., 63 (1950) 716—718.
11) Ellis, F.: Frontiers of Radiation Therapy and Oncology, 3 (1968) 131—140.
12) Ellis, F.: Clin. Radiol., 20 (1969), 1—7.
13) Frazell, E.L. and Lucas, J.C.: cancer., 15 (1962), 1085—1099.
14) Fayos, J.V. and Lampe, I.: Arch. Surg., 94 (1967), 316—321.
15) Fletcher, G.H. and Stovall, M.: Radiology., 78 (1962), 766—782.
16) Henschke, U.K., Frazell, E.L., Hilaris, B.S., Nickson, J.J., Tollefesen, H.R. and Strong, E.W.: Radiology., 86 (1966), 450—453.
17) 堀内淳一，奥山武雄，足立　忠，猪俣宏史：日医放，28 (1968)，128—138.
18) Horiuchi, J. and Adachi, T.: Cancer., 28 (1971), 335—339.
19) 井上俊彦：日医放，29 (1970)，1—13.
20) 井上　篤：福岡医学誌，46 (1955)，33—53.
21) 今井　環：福岡医学誌，45 (1954)，13—43.
22) Jacobsson, F.: Acta Radiolog., suppl. 68 (1948).
23) Jesse, R.H.: Am. J. Roentgenol., 120 (1970), 505—508.
24) 片木正雄：岡山医学誌，64 (1952)，296—302.
25) 小西圭介：日医放，31 (1971)，810—824.
26) 加藤四郎：組織培養，基礎と応用，189—198 (1964).
27) Monaco, A.P., Burkey, M. and Raker, J.W.: New England J. Med., 266 (1962), 575—579.
28) 真崎規江：日医放，23 (1963)，57—67.
29) Mustard, R.A. and Rosen, I.B.: Am. J. Roentgenol., 90 (1963), 978—989.
30) 森田和夫，佐藤　匡：日医放，28 (1969)，59—67.
31) Maccomb, W.S.: Am. J. Roentgenol., 87 (1962), 431—440.
32) 松井謙吾：日医放，25 (1965)，64—76.
33) Macdonald, E.J.: Radiology., 78 (1962), 783—789.
34) 牧野利雄，真崎規江，東　巌，重松康：日医放，28 (1969)，24—33.
35) Morrow, A.S.: Ann. Surg., 105 (1937), 418—441.
36) Northrop, M., Fletcher, G.H., Jesse, R.H. and Lindberg, R.D.: Cancer., 29 (1972),

23—30.
37) Oota, K.: Gann, 40 (1949), 23—33.
38) Oehlert, W.: Beitr. Path. Anat., 128 (1964), 468—480.
39) Paterson, R.: The Treatment of Malignant Disease by Radiotherapy, 2nd edition, Edward Arnold, London., 1963.
40) Saxena, V.S.: Cancer, 26 (1970), 788—794.
41) Saxena, V.S.: Cancer, 27 (1971), 38—43.
42) 清水正嗣, 上野 正, 道 健一：日本癌治会誌, 6 (1971), 389.
43) Southwick, H.W.: Arch. Surg., 80 (1960), 905—909.
44) Stewart, F.W.: Arch. Surg., 27 (1933), 978—1064.
45) Stovall, M. and Shalek, R.J.: Am. J. Roentgenol., 102 (1968), 677—687.
46) 酒井一夫：日医放, 17 (1957), 42—62.
47) Titus, J.L.: Arch. Path., 79 (1965), 324—328.
48) 高根宏展：日耳鼻, 73 (1970), 811—824.
49) 竹田千里, 梅垣洋一郎：日本癌治会誌, 2 (1967), 37—46.
50) 津屋 旭：綜合臨床, 14 (1965), 62—67.
51) U.I.C.C.: TNM Classification of Malignant Tumor, Geneva.
52) Veenema, R.J., Fingerhut, B. and Girgis, A.S.: J. Urolog., 90 (1969), 736—746.
53) Wolberg, W.E.: Cancer Research., 32 (1972), 130—132.
54) Wolberg, W.E.: Cancer Research., 31 (1971) 448—450.
55) Wolberg, W.E. and Brown, R.R.: Cancer Research., 22 (1962), 1113—1119.
56) Wolberg, W.E.: Ann. Surg., 166 (1967), 609—623.
57) 山下久雄, 綱野三郎, 五味誠：癌の臨床, 7 (1961), 195—204.
58) Yanagita, T., Herman, G.G. and Gusberg, S.B.: Am. J. Obst. Gynecol., 95 (1966), 1051—1058.