



Title	大線量間歇周期的照射法に関する研究：頸部転移癌について
Author(s)	井上, 俊彦
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1970, 29(10), p. 1253-1265
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18938
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

特別掲載

大線量間歇周期的照射法に関する研究

(頸部転移癌について)

大阪大学医学部放射線医学教室 (主任: 立入 弘教授)

井 上 俊 彦

(昭和44年11月10日受付)

Radiotherapy of Periodical Fraction with Massive Dose for Secondary Squamous
Cell Carcinomas of the Neck

by

Toshihiko Inoue

Department of Radiology, Osaka University Medical School

(Director: Prof. Hiromu Tachiiri)

As marked progress has been made in the field of radiobiology over the past few decades, the daily fractionation pattern has no longer been thought of as the only definite one in radiation therapy. Split-course radiotherapy has become fairly common, and a pattern of reduced fractionation with increased increment doses has also appeared fairly commonly in the trial of hyperbaric oxygen radiotherapy. It seems that these different patterns have been developed by practical reasons rather than theoretical.

This paper deals with radiation therapy of a once or twice weekly pattern with big increment dose for the secondary squamous cell carcinomas of the neck, to find the tumor controllability and tissue tolerance through this pattern when compared with those of daily fractionation. Our situation was that the optimum dose-time schedule through this pattern in air was needed to take up the radiotherapy under hyperbaric oxygen and to find the oxygen enhancement ratio on the clinical material.

The material for this study was a total of 47 cases of inoperable secondary head and neck tumors which were treated with radiation, by a once or twice weekly schedule of an increment dose of 500-1,000 rads, at Osaka University Hospital between January, 1966 and December, 1968. A retrospective survey of the 223 cases treated with conventional daily fractionation between 1960 and 1967 was made for comparison. Because there have been a variety of patterns in dose, time, and fractions which involved the material, the equivalent single exposure (ESD) calculated due to Ellis' Formula was used in the analysis of the material.

This study produced the following results and conclusions:

1) In the cases treated with massive dose periodical fractionation, the highest tumor clearance rate (over 78%) of neck nodes appeared at a given ESD of over 1,400 rads.

2) Cases of the nasopharynx carcinoma appeared to show good response to radiation, while those of tongue carcinoma showed very poor response both in the case of conventional fractionation and massive dose periodical fractionation. Excluding the cases of these two primaries, the secondary neck nodes from

carcinomas of hypopharynx, maxillary antrum and larynx were examined for their controllability by radiation. In these cases, the clearance rate by massive dose periodical fractionation appeared higher than by conventional fractionation. The difference between these two clearance rates was found to be statistically significant ($p < 0.05$).

3) Small neck tumors (3 cm or less in diameter) showed a better clearance rate than large ones (over 3 cm in diameter), but the difference between these was not found to be statistically significant.

4) The survival rate was not increased, in general, because the patients treated by massive dose periodical fractionation had the metastatic tumors with poor life expectancy. But it seemed likely that the patients with carcinomas of larynx showed a little higher survival rate than others.

5) The skin and/or mucosal damage was not so severe as expected during of massive dose periodical fractionation radiotherapy, and the validity of this clinical impression may be supported by radiobiological research in which the time factor was most likely important in early recovery of cellular damage by radiation.

6) About four-fifths of these patients could be treated as out-patients in spite of their poor condition, because of the reduced treatment days and apparently of less damage to the normal tissue.

目 次

1. 緒言
2. 臨床材料
 - 1) 大線量間歇周期的照射法
 - 2) 連日照射法
3. 結果
 - 1) 腫瘍消失率
 - a) 線量
 - b) 原発疾患別
 - c) 腫瘍径
 - 2) 生存率
 - 3) 副作用
 - 4) 運営上の便宜
4. 考案
 - 1) 分割照射法
 - 2) 臨床材料と線量
 - 3) 腫瘍消失率
 - 4) 生存率
 - 5) 正常組織の放射線障害
5. 要約

緒 言

放射線治療の中に、線量を一定期間に分割して投与するという方法が取入れられてすでに50年になろうとしている。それは Regaud (1920) の動物実験, Coutard (1922) の臨床研究に始まり、また Strandqvist (1944) の皮膚癌の臨床材料の

集積にもとづいた研究が多くの追試者に支持され、さらに数学的な解析が加えられて、最近では定説化された印象さえもたれている。即ち Cohen⁸⁾, Du Sault⁹⁾ ら物理学者の解析に示されているように、扁平上皮癌における回復指数が皮膚のものよりも低いという事実に基づいている。しかしこれらの解析には 200 kV X線のために照射線量が皮膚の耐容性によつて大きな制約を受けていたことと、すべて週5～6回の連日照射で全治療期間に分割されたものであるとの前提が存在する。

放射線治療における最近の進歩として、大きく取上げられているものに、超高圧放射線の開発普及と、高圧酸素や増感剤など生物学的な条件を取入れての放射線治療とがある。超高圧放射線が出現した結果、皮膚は治療限界を規定するものでなくなり、高圧酸素下の放射線治療が実施面での繁雑さから週1～2回の分割で施行されることなどから、500～1,000Rという大線量の週1～2回の間歇的投与方法が臨床面で用いられるようになった¹⁾²⁾⁶⁾¹⁹⁾⁸⁷⁾⁸⁸⁾。

連日照射の場合は総線量と全治療期間で、一つの方法が定まり、その生物学的効果が予測されるのであるが、変則的分割方法をとる場合には総線量と全治療期間のほか、その間の分割回数ひ

いては1回線量が生物学的効果を左右する重要な因子となる。そのために分割回数に関する解明が現在大きな問題となつて浮び上つているといえる。

臨床面でのこのような変則的分割方法に関する報告には、一つには Split course²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾ といつて一定の休止期をはさんで前後に2分された治療期間で行われるものがあるが、ここに取上げた大線量間歇周期的照射法は高圧酸素下でかなり頻用されているにもかかわらず、大気下照射における解明がなお十分にされているとは云い難い。

私がこの問題に取組んだ一つの理由は、高圧酸素下における放射線治療に着手する前段階として、大気下における効果をまず把握するの必要を感じたからであるが、今一つの理由としては進行癌の照射に、このような照射法が2~3の予備的な症例経験において実際面で利益をもたらすように感じたからでもある。

進行癌の治療に当つて放射線治療医に課せられた問題は、患者に延命効果を与えるということのほか、如何に迅速に症状の緩解を与え、予期される残余の生命を如何に有意義に送らせようかということにある。ここに材料としてプログラムに組入れた症例は1966年1月以降の手術不能の頭頸部原発癌の頸部リンパ節転移および喉頭全別後の気管口再発癌であるが、まずこの大線量間歇周期的投与法の線量が従来の日投与法との比較において、腫瘍消失、副作用などについてどのように対応するかを第一の着眼点とした。これは高圧酸素放射線治療の前段階としての基礎資料の集積でもある。そしてこの照射法が、従来の方法にく

らべて実際的に利益をもたらすかどうか、ということの解明が第2の目的とされている。

臨床材料

1) 大線量間歇周期的照射法の臨床材料

大阪大学放射線科において、1966年1月から1968年12月末までの間に取扱つた47名の頭頸部原発の扁平上皮癌(舌癌10, 上咽頭癌4, 下咽頭癌10, 上顎癌7, 喉頭癌16)にみられた手術不能の67例の頸部腫瘤を対象とした。67例中13例は下咽頭癌、喉頭癌の原発巣に対する全別後に出現した気管入口部再発癌であつた。残りの54例の頸部リンパ節転移のうち治療開始時に臨床的に原発巣が制御されていると判定されたもの38例、原発巣に腫瘍の残存あるいは再発を認めたものは16例であつた(表1)。

過去に治療歴のなかつた症例は舌癌の $T_4N_3M_0$ の1例のみであつた。その他は今回の治療に先立つて、原発巣に対して放射線治療をうけたもの18例、手術をうけたもの15例、放射線と手術の併用療法をうけたもの13例であつた。頸部リンパ節転移の治療歴をみても、8例の気管入口部再発をのぞくと、放射線治療をうけたもの13例、頸部郭清術10例、手術と放射線の併用3例であり、頸部リンパ節転移に対する治療歴のなかつたものは13例であつた(表2)。

頸部腫瘤の放射線治療効果を比較検討するため、その最大のものの大きさが径3cmを超えるものと、3cm以下のものに分けた。前者が40例、後者は27例であつた(表3)。

これらの症例はすべてコバルト-60あるいはセシウム-137のγ線の外部照射で治療されたもの

Table 1. Number of Patients and Neck Tumors Treated by Massive Dose Periodical Fractionation Radiotherapy. (1966-1968)

Original Site	Number of Patients	Lymph Node Metastases	Stomal Recurrences	Total
Tongue Cancer	10	12		12
Nasopharynx Cancer	4	5		5
Hypopharynx Cancer	10	10	5	15
Cancer of Maxillary Antrum	7	8		8
Larynx Cancer	16	19	8	27
Total	47	54	13	67

Table 2. Previous Treatment.

(1) To Primary Lesion

Original Site	Radiotherapy	Surgery	Radiotherapy and Surgery	None	Total
Tongue Cancer	8		1	1	10
Nasopharynx Cancer	4				4
Hypopharynx Cancer	1	4	5		10
Cancer of Maxillary Antrum	3		4		7
Larynx Cancer	2	11	3		16
Total	18	15	13	1	47

(2) To Neck Lesion (Excluding 8 stomal recurrences)

Original Site	Radiotherapy	Surgery	Radiotherapy and Surgery	None	Total
Tongue Cancer	3	2	2	3	10
Nasopharynx Cancer	2			2	4
Hypopharynx Cancer	4	1	1		6
Cancer of Maxillary Antrum		2		5	7
Larynx Cancer	4	5		3	12
Total	13	10	3	13	39

Table 3. Size of Neck Tumors Treated by Massive Dose Periodical Fractionation Radiotherapy.

Original Site	Big > 3 cm	Small ≤ 3 cm	Total
Tongue Cancer	6	6	12
Nasopharynx Cancer	3	2	5
Hypopharynx Cancer	9	6	15
Cancer of Maxillary Antrum	5	3	8
Larynx Cancer	17	10	27
Total	40	27	67

であり、主として1門照射であつたが、進展部位に応じて2門あるいは3門照射が行われた。Critical organの障害発生を防ぐために、症例によつては楔状フィルターあるいは鉛ブロックを使用した。

週1回と週2回の分割照射法を採用し、腫瘍線量850Rと500Rをそれぞれの1回線量とした。頸部腫瘍の縮小状態と正常組織の耐容度を観察しながら照射したために、多種多様の総線量、時間配量、分割回数の様式が生じた。今日まで常用されてきた線量時間配量の関係式では今回の資料を分析できない。それで最近、Fowler¹⁴⁾¹⁵⁾、

Cohen (1960) のデータをもとにして Ellis¹²⁾ が提唱している等価1回線量 (ESD) 変換式を用いて分析した。つまりこの式は総線量、時間配量、分割回数の各因子を含んでいるため今回の資料の分析に妥当であると考えたからである。目標とした総線量は、

3,400~5,100R/22~36日/4~6回

(ESD 1,415~1,820 rads).....週1回法

4,000~6,000R/25~39日/8~12回

(ESD 1,500~1,950 rads).....週2回法

である。

Rからradへの変換係数は0.957を用いた。

2) 連日照射法の臨床材料

1960年から1967年12月迄にコバルト-60あるいはセシウム-137のγ線の外部照射をうけた舌癌、上咽頭癌、下咽頭癌、上顎癌、喉頭癌を対象とした。頸部リンパ節転移に対する外部照射の分析可能な対象腫瘍数は223例であり、原発部位によつて分類すると、舌癌74、上咽頭癌38、下咽頭癌52、上顎癌7、喉頭癌52であつた。大きさによつて分類すると、最大径が3cmを超えるもの89、

Table 4. Number of Primary Lesions Treated by Conventional Fractionation Radiotherapy. (1960—1967)

Original Site	Number of Lesions
Tongue Cancer	75
Nasopharynx Cancer	43
Hypopharynx Cancer	56
Cancer of Maxillary Antrum	233
Larynx Cancer	154
Total	561

Table 5. Size of Cervical Lymph Node Metastases Treated by Conventional Fractionation Radiotherapy. (1960—1967)

Original Site	Big	Small	Total
	> 3 cm	≤ 3 cm	
Tongue Cancer	22	52	74
Nasopharynx Cancer	21	17	38
Hypopharynx Cancer	19	33	52
Cancer of Maxillary Antrum	0	7	7
Larynx Cancer	27	25	52
Total	89	134	223

3 cm以下のものは 134であった。原発腫瘍の分析可能例は総数 561例であった(表4, 5)。

結果

1) 腫瘍消失率について

大線量間歇周期的照射法で与えられた最大等価1回線量は 2,030 rads, 連日照射法で治療された

頸部リンパ節転移に対する最大等価1回線量は 2,650 rads, 同じく原発巣に対する最大等価1回線量は 3,055 radsであった。照射線量に対する腫瘍消失率を比較するために, 1,000 rads 未満の区間と, 1,000 rads 以上を200 rads 毎に区切り, 大線量間歇周期的照射法の場合には 1,800 rads 以上を, 連日照射法の場合には 2,400 rads 以上を一つの区間にまとめた(表6, 7, 8)。

上顎癌の最近2年間の症例については, 犬歯窩に上顎洞開放術を行い, 照射中あるいは照射後の洞内の観察が可能であるが, それ以前の照射例については腫瘍消失の判定が困難な症例が多いため, 照射終了後3ヶ月以内に原発部位に腫瘍の再増殖が起つた例はすべて腫瘍残存と判定した。

a) 線量について; 大線量間歇周期的照射法で治療された頸部腫瘍は 1,400 rads 以上照射された場合に, 腫瘍消失率は著しく上昇した。連日照射法で治療された頸部リンパ節転移と原発巣の腫瘍消失率は 1,800 rads~ 2,400 rads の間で高率であった。

b) 原発疾患別について; 舌癌由来の頸部リンパ節転移の腫瘍消失率は大線量間歇周期的照射法で33%, 連日照射法で36%と極めて低率であった。舌癌以外の原発疾患別の頸部腫瘍に対する大線量間歇周期的照射法は60%以上の腫瘍消失率を示した。上咽頭癌の頸部リンパ節転移に対する連日照射法の腫瘍消失率は非常に高く, しかも他に

Table 6. Clearance Rates of Neck Tumors by Original Site. (Massive Dose Periodical Fractionation)

ESD (×10 ² rads)	<10	10—	12—	14—	16—	18—	Total
Tongue Cancer	0/1	0/2	0/1	1/2	2/5	1/1	4/12 (33%)
Nasopharynx Cancer	0/2	1/1		1/1	1/1		3/5 (60%)
Hypopharynx Cancer	0/1		2/3	6/6	2/2	3/3	13/15 (87%)
Cancer of Maxillary Antrum	0/1	1/2	0/1	2/2	2/2		5/8 (63%)
Larynx Cancer	2/7	1/1	1/2	5/5	7/7	3/5	19/27 (71%)
Total	2/12 (17%)	3/6 (50%)	3/7 (43%)	15/16 (94%)	14/17 (83%)	7/9 (78%)	44/67 (66%)

Table 7. Clearance Rates of Cervical Lymph Node Metastases by Original Site. (Conventional Fractionation)

ESD ($\times 10^2$ rads)	<10	10—	12—	14—	16—	18—	20—	22—	24—	Total
Tongue Cancer	0/4	5/15	3/14	2/9	6/13	1/2	4/6	4/6	1/3	26/72 (36%)
Nasopharynx Cancer	1/2	2/4	4/5	10/12	2/2	9/10	1/1	1/1	1/1	31/38 (82%)
Hypopharynx Cancer		0/3	4/9	4/6	6/9	9/10	8/9	1/5	0/1	32/52 (62%)
Cancer of Maxillary Antrum	0/1	1/2	0/2	0/1		1/1				2/7 (29%)
Larynx Cancer	2/5	3/5	0/3	2/6	3/8	8/14	5/5	6/6		29/52 (56%)
Total	3/12 (25%)	11/29 (38%)	11/33 (33%)	18/34 (53%)	17/32 (53%)	28/37 (76%)	18/21 (86%)	12/18 (67%)	2/5 (40%)	120/221 (54%)

Table 8. Clearance Rates of Primary Lesions. (Conventional Fractionation)

ESD ($\times 10^2$ rads)	<10	10—	12—	14—	16—	18—	20—	22—	24—	Total
Tongue Cancer	0/5	0/24	0/11	0/10	1/11	1/3	4/7	2/3	0/1	8/75 (11%)
Nasopharynx Cancer		0/3	4/4	5/6	12/12	12/12	6/6			39/43 (91%)
Hypopharynx Cancer	0/2	1/7	2/11	2/5	5/5	12/13	12/12	1/1		35/56 (63%)
Cancer of Maxillary Antrum	0/7	0/7	1/13	2/22	13/35	22/43	43/57	15/24	4/7	100/233 (43%)
Larynx Cancer	0/7	0/4	1/4	3/8	15/19	38/45	41/47	14/17	3/3	115/154 (75%)
Total	0/21	1/45 (2%)	8/43 (19%)	12/51 (24%)	46/82 (56%)	85/116 (73%)	106/147 (72%)	32/45 (71%)	7/11 (64%)	297/561 (53%)

比べて低線量域で安定した腫瘍消失率を示した。連日照射の対象となつた上咽頭癌の頸部リンパ節転移は腫瘍径3 cm以上のものが半数以上あつたことを考えれば放射線感受性が高いことが判る。この傾向は上咽頭癌の原発巣についてもいえることであり、照射された線量域がよいまとまりをみせており、しかも91%の腫瘍消失率をえられたことに表わされている。上顎癌由来の頸部リンパ節転移の頻度は本来極めて少ないものであり、あるとすれば原発巣の広汎進展例にみられる場合が多く、剔出術で姑息的に取扱われてきたため、連日照射法で治療された症例は少かつた。しかし大線量間歇周期的照射法を用いるようになって初期の2~3の症例において腫瘍消失をみたのと、患者の負担が少いことのために手術不能の症例を積極的に

Table 9. Clearance Rates of Neck Tumors by Fractionation.

Original Site	Massive Dose Periodical Fractionation	Conventional Fractionation
Hypopharynx Cancer	13/15	32/52
Cancer of Maxillary Antrum	5/8	2/7
Larynx Cancer	19/27	29/52
Total	37/50 (74%)	63/111 (57%)
	$\chi^2=4.4$ P < 0.05	

照射し、8例中5例に腫瘍消失が認められた。下咽頭癌、喉頭癌由来の症例には、気管入口部再発癌が含まれているが、連日照射法より大線量間歇

Table 10. Clearance Rates of Neck Tumors by Size.

1) Massive Dose Periodical Fractionation

ESD ($\times 10^2$ rads)	<10	10—	12—	14—	16—	18—	Total	
Big > 3 cm	0/9	1/1	2/5	13/13	3/6	4/6	23/40 (58%)	n.s.
Small \leq 3 cm	2/3	2/5	1/2	2/3	11/11	3/3	21/27 (78%)	
Total	2/12 (17%)	3/6 (50%)	3/7 (43%)	15/16 (94%)	14/17 (83%)	7/9 (78%)	44/67 (66%)	

2) Conventional Fractionation

ESD ($\times 10^2$ rads)	<10	10—	12—	14—	16—	18—	20—	22—	24—	Total	
Big > 3 cm	2/6	0/2	3/12	9/16	3/14	11/18	6/8	7/9	1/3	42/88 (48%)	n.s.
Small \leq 3 cm	1/6	11/27	8/21	9/18	14/18	17/19	12/13	5/9	1/2	78/133 (59%)	
Total	3/12 (25%)	11/29 (38%)	11/33 (33%)	18/34 (53%)	17/32 (53%)	28/37 (76%)	18/21 (86%)	12/18 (67%)	2/5 (40%)	120/221 (54%)	

周期的照射法で治療された方が腫瘍消失率は高率であつた。

極端に低い腫瘍消失率を示した舌癌由来の頸部リンパ節転移と、感受性が極めて高い上咽頭癌由来のものを除くと、腫瘍消失率は、大線量間歇周期的照射法で74%、連日照射法で57%であつた。この差を数学的に検定すると $\chi^2 = 4.4$ で、5%の危険率において有意の差と判定される。すなわち下咽頭癌、上顎癌、喉頭癌の頸部転移癌に対する照射法としては大線量間歇周期的照射法が連日照射よりもすぐれていることが実証された(表9)。

c) 腫瘍径について；大線量間歇周期的照射法と連日照射法の両群において、腫瘍最大径3cm以下の小腫瘍は3cm以上の大腫瘍に比べてより高い腫瘍消失率を示した。しかし数学的に検定した結果は、ともに有意の差とは認められなかつた(表10)。舌癌と上咽頭癌由来の頸部リンパ節転移は外部照射に対する感受性が両極端であるためにこれらを除外し、大線量間歇周期的照射と連日照射で取扱つた下咽頭癌、上顎癌、喉頭癌の症例を腫瘍径についてのみみると、各疾患を平均して小腫瘍の腫瘍消失率は68%、大腫瘍では53%であつた。しかしこの差を数学的に検定すると $\chi^2 = 3.6$ であり、5%の危険率においては有意差を認めることができなかつた(表11)。

Table 11. Clearance Rates of Neck Tumors by Size.

Original Site	Big (> 3 cm)	Small (\leq 3 cm)
Hypopharynx Cancer	17/28	28/39
Cancer of Maxillary Antrum	3/5	4/10
Larynx Cancer	21/44	27/35
Total	41/77 (53%)	57/84 (68%)
	$\chi^2 = 3.6$ 0.10 > P > 0.05	

2) 生存率について

もともと、大線量間歇周期的照射法の材料として取り上げた症例群は原発巣を制御することに既に難しさのある進行癌であるが、頸部転移癌を治療することによつて生命の延長がみられたか否かを検討するために本照射法を開始した時点からの生存率をしらべた(表12)。それを要約すれば、舌癌由来の頸部リンパ節転移の腫瘍消失率は極めて低く、生命の延長はおろか対症的意味あいすらもちえないものであつた。上顎癌において頸部リンパ節転移の出現する頻度は極めて少く(初診時に頸部リンパ節転移を有する割合は約10%内外である)、原発巣の進展度の低いものにみられた症例は組織学的に未分化傾向の強いものであり、広汎

Table 12. Survival Rates of Neck Tumors treated by Massive Dose Periodical Fractionation Radiotherapy.

1) by Original Site

Original Site	6 mo.	12 mo.	18 mo.	24 mo.
Tongue Cancer	3/10	1/4	0/3	0/2
Nasopharynx Cancer	2/4	1/4	1/3	0/2
Hypopharynx Cancer	5/10	1/8	0/5	0/4
Cancer of Maxillary Antrum	2/7	0/4	0/4	0/3
Larynx Cancer	14/16	8/11	1/6	0/3
Total	26/47	11/31	2/21	0/14

2) by Size

Size	6 mo.	12 mo.
Big > 3 cm	15/30	10/23
Small ≤ 3 cm	11/17	1/8
Total	26/47	11/31

進展例に出現した場合は原発巣自体の制御が著しく困難であることを考えれば、頸部リンパ節転移の治療により生命の延長を検討することは困難である。喉頭癌由来の頸部転移癌に対する治療の生存率はその原発巣の極めて高い制御率ともあいまって、1年生存が約70%もみられた。しかし1年半生存した症例は現在までの観察では1例のみである。下咽頭癌原発の頸部転移癌に対する治療もまた悲観的なものであった。

頸部腫瘍の大きさによる生存率には顕著な差は認められなかつた。結論としては原発疾患の性質や個々の症例におけるその時点で条件が生存率に及ぼす影響の主役を演じているようである。

頸部転移癌のうち下咽頭癌、喉頭癌の全剝後に出現した気管入口部再発癌のみをとりあげると、6ヵ月生存は10例中6例、1年生存は8例中3例、2年生存は3例中皆無であった(表13)。

ここで参考までに、大阪大学放射線科と耳鼻咽喉科における各疾患群の治療成績²⁰⁾²³⁾²⁷⁾³²⁾を示す(表14)。これは放射線治療と手術療法を含み、選択された治療指針のもとに得られた成績であ

Table 13. Survival Rates of Stomal Recurrences Treated by Massive Dose Periodical Fractionation Radiotherapy.

Original Site	6 mo.	12 mo.	18 mo.	24 mo.
Hypopharynx Cancer	1/4	1/4	0/1	0/1
Larynx Cancer	5/6	2/4	0/3	0/2
Total	6/10	3/8	0/4	0/3

Table 14. Survival Rates of Cancer of Tongue, Nasopharynx, Hypopharynx, Maxillary Antrum and Larynx Treated by Radiotherapy and/or Surgery.

Original Site	3 yr.	5 yr.	Number of Patients, Periods of Treatment
Tongue Cancer	28/56 (50%)	12/23 (52%)	102 1957-Jun, 1966
Nasopharynx Cancer	11/22 (50%)	2/11 (18%)	32 1961-Dec, 1966
Hypopharynx Cancer	21/56 (38%)	6/27 (22%)	106 1956-Jun, 1967
Cancer of Maxillary Antrum	66/256 (26%)	36/185 (19%)	323 1957-Dec, 1967
Larynx Cancer	256/331 (78%)	153/216 (71%)	458 1958-Dec, 1967

(Osaka University Hospital)

る。例えば舌癌の場合には原発巣は組織内照射、頸部リンパ節転移には郭清術を施行し、上顎癌には放射線治療と手術療法の併用、喉頭癌のうち初期声門癌と喉頭入口部癌には放射線治療、声門上癌には放射線と手術の併用、混合型癌には手術療法といった工合に、先人の見解に従い、あるいは経験的に治療指針に検討が加えられて、各術式の選択と組合せのもとに治療されたものである。これをみても喉頭癌の治療成績は極めて高いことが判る。舌癌の場合は組織内照射で高い治癒率がえられている。上咽頭癌、下咽頭癌の場合は、原発巣の制御の難しさと遠隔転移の頻度の高いことが推定され、上顎癌の場合は原発巣を制御することが非常に困難であると考えられる。

3) 大線量間歇周期的照射法の症例に出現した副作用について(表15)

この照射法においては、一般に粘膜炎などの治

Table 15. Complications. (Massive Dose Periodical Fractionation)

Severe Swelling of Neck	5
Salivary Fistula	2
Skin Necrosis	6
Radiation Myelitis	2
Fracture of Clavicle	1

療過程における放射線障害が軽度であつた。これは各照射の間に3~7日の時間間隔があつたためであらうし、放射線生物学でいわれる可逆的放射線障害の回復に寄与するのは時間因子が主であるとされていることと一致して興味がある。

a) 頸部瘻孔形成、頸部皮膚壊死；いずれも癌浸潤高度のものであり、放射線治療の制御可能域を超えていた症例で、過去に頸部に対する治療歴のあるものにみられた。

b) 放射線脊髄炎；上咽頭癌の2例に出現したけれども、いずれも大線量間歇周期的照射法の際には頸髄は照射されていない。初回治療時に広汎な頸部リンパ節転移と原発巣をともに含めて、照射したために、頸髄にそれぞれ、7,200R/54日36回 (ESD 1,930 rads) と 5,600R/34日/28回 (ESD 1,715 rads) が照射されたものであり、照射終了後9,16カ月目に放射線脊髄炎が出現した (大線量間歇周期的照射法の2,6カ月に相当する)。頸部リンパ節転移に対する放射線治療がわずかながらも延命効果をもたらさなかつたら、この脊髄炎の発現をみるまでもなかつたであらう。

c) 鎖骨骨折；喉頭癌の1例に認められた。声門型 T₄N₀M₀ に対する喉頭全剝後1年目に右鎖骨上窩にリンパ節転移が出現し、大線量間歇周期的照射法で ESD 1,950 rads を照射した。終了後5カ月目に胸鎖関節部の腫瘍残存のため、些かな外力により右鎖骨骨折を起した。

4) 運営上の便宜

大線量間歇周期的照射法で取扱われたのはすべて再発癌あるいは進行癌であつたが、約8割の患者を外来通院で治療することができた。患者に

とつての経済的精神的負担は非常に軽減された。

考 案

1) 分割照射法について

超高圧放射線治療装置の開発と放射線生物学の分野における進歩にともない、総線量、時間配量、分割様式に定量的解析が行われてきた。既に総線量時間配量の関係については Strandqvist (1944) の臨床研究に初まり、皮膚紅斑線量、皮膚耐容線量、扁平上皮癌致死線量のもとに検討され、Cohen⁹⁾ らによる時間因子の解析が相次いだ。Elkind¹¹⁾ は分割照射の影響と放射線障害の回復について実験し、分割照射間の時間因子の検討を行った。Fowler¹⁴⁾¹⁵⁾ は総線量と分割回数に関係に注目し、豚の皮膚反応を指標として、種々の総線量と分割回数の相関関係を明らかにした。Ellis¹²⁾ は Cohen (1960) と Fowler¹⁴⁾¹⁵⁾ の資料をもとにして、総線量、時間配量、分割回数の変則的様式における放射線効果を比較するための単一の尺度として等価1回線量の概念を発表した。

線量、分割回数のみで論じられる場合には、Puck & Marcus²⁶⁾ の生残率函数があり、臨床解析にも用いられている。これを更に一步進めて、Cohen⁹⁾ は分割照射の影響を表現するのに、総線量に支配される不可逆的放射線障害、総線量と分割回数に左右される細胞生残率函数、時間配量のみが関与する再増殖現象の三要素の組合せのもとに細胞生残式と呼ぶ概念を提出している。

本論文で取扱つた再発癌、進行癌に対する放射線治療の分割照射法としては、Split course¹⁰⁾²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾ もある一つの行き方であるが、各照射間において正常組織の早期回復をできるだけ与える点で、大線量間歇周期的照射法も他の一つの行き方であらう。週1~2回の分割照射法は、再発癌、進行癌の治療に曙光を投げかけている高圧酸素放射線治療において常用される分割法でもあり、私は高圧酸素放射線治療に取組む前段階として大気下の大線量間歇周期的照射法の研究を企図したものである。

2) 臨床材料と線量について

大線量間歇周期的照射法の対象を頸部腫瘤に限定した理由は、治療開始時に腫瘤の大きさを測定

し得ること、腫瘍完全消失の臨床的判定が容易であることのためである。したがって術前照射、術後予防照射例は今回の分析対象から除外した。一つの症例についても照射野を別個にとつた頸部の異なる部位あるいは時間差をもつて出現したものは個々に分析対象として取扱つた。今一つの理由は Churchill-Davidson⁶⁾ の報告が大きな拠りどころであつた。彼は同じ線量分割様式のもとに高圧酸素下と大気下の放射線治療効果を検討した結果、原発腫瘍の消失率が高圧酸素下56%、大気下14%であるのに比べて、頭頸部原発の頸部リンパ節転移扁平上皮癌の消失率は高圧酸素下73%大気下25%で頸部リンパ節転移の群により明らかな差を認めた。Van den Brenk⁸⁾ もほぼ同じ結果を得た。将来高圧酸素放射線治療を評価する際に頸部転移癌の大気下における大線量間歇周期的照射法の研究は基礎的な資料となると考えたのである。

頸部リンパ節転移について、TNM分類のNの判定基準に従わなかつたのは、大線量間歇周期的照射法によつて治療された新鮮例はわずかに1例(N₀)であり、分類の規約上その他の症例に適用することができず、たとえこれに準じて分けたとしても、大部分がN₀に入り、効果判定ができなくなることを危惧したためである。放射線治療効果の検討には、癒着性の有無とあわせて腫瘍の大きさも重要である。腫瘍が大きければ大きいほど、その中に含まれる悪性細胞は多く、しかも放射線感受性の低い低酸素下細胞の比率も増加することは当然考えられるべきであるので、今回の分析に際しては腫瘍の大きさを重視した。

大線量間歇周期的照射法と連日照射法の比較検討を controlled trial において行えなかつたのは、対象とした症例を2群に分けるには比較的少数例であることが予測されたことと、それ以上にこれらの再発癌、進行癌を治療する際に、週1~2回の外来治療で取扱うることが患者にとつて非常に大きな利点であることが初期の数例において認められたためである。

大線量間歇周期的照射法の総線量、時間配量、分割様式を画一化しなかつたことは治療が個々の

症例に応じてなされたためである。総線量が高圧酸素放射線治療の際よりも多く与えられた理由は、大気下の大線量間歇周期的照射法の研究においても、当然患者に寛解を与えることが治療医に課せられた務めだからである。

3) 腫瘍消失率について

頭頸部原発の扁平上皮癌であつても原発疾患により放射線感受性の異なることが連日照射法の検討で明らかとなり、その性格は頸部リンパ節転移癌にも認められた。既に諸家の説にあるように、舌癌のリンパ節転移に対する大気下の放射線治療成績は極めて悪く、他方上咽頭癌の頸部リンパ節転移は両側性に巨大な塊りを形成するものでも容易に放射線治療で消失させえた。

下咽頭癌、上顎癌、喉頭癌の頸部転移癌に対する分割照射法の違いにもとづく腫瘍消失率の差を数学的に検定すると、5%水準の有意差で大線量間歇周期的照射法が連日照射法にまさる結果をえた。ここで留意されねばならないのは照射野の問題である。大線量間歇周期的照射法では、頸部腫瘍の消失を図つたものであるから当然照射野が小さく、Critical organ の障害発生を防止するために充分注意を払つたうえで照射されたものである。しかし連日照射法の頸部リンパ節転移は上顎癌を除くと、多くの場合原発巣と一緒に照射されたため必然的により大きな容積が照射されたことになる。小照射野の方が大照射野よりも正常組織の耐容性は大きく、全身的耐容性も照射部位にもよるが、小さいほどよいことは事実である。したがつてこの二種類の照射法の間認められた腫瘍消失率の差については、幾分の考慮が払われねばならない。しかし大線量間歇周期的照射法の対象例は治療歴のあつた症例が大部分であつたことは、また逆の意味で耐容性を論じねばならず、この点を解明することは今後の課題である。

腫瘍径について分析した結果は、小さい腫瘍の方が腫瘍消失率がよい傾向はみられたが、数学的に有意であるとの結論は出せなかつた。Van den Brenk⁸⁾ も高圧酸素放射線治療の材料において大きさによる腫瘍消失率に有意差を認めなかつたと報告している。

頸部リンパ節転移に対する連日照射法の検討において、照射線量をある一定量以上増加させても決して腫瘍消失率は上昇しなかつた。梅垣⁸⁶⁾も述べているように、腫瘍間質あるいは腫瘍床を形成する正常組織の障害ことに血管系の障害により、腫瘍への酸素供給が減少し、外部照射に対する腫瘍の感受性が低下することによるのであろう。

4) 生存率について

大線量間歇周期的照射法で治療された症例は殆んどすべて否定的な予後をもつ転移症例であり、全般に生存率の向上はみられなかつたが、喉頭癌由来のもの生存率は他に比べてすぐれていた。

これは大阪大学の過去の治療成績をみてもうなずける通り、喉頭癌自体が極めて高い治癒率を示していることに大きく左右されている。舌癌も大阪大学の治療成績は50%以上の5年生存率を示しているが、その治療方法の主力は組織内照射と頸部郭清術であり、外部照射で取扱われた進行癌の場合の治癒率は極めて悪いものであつた。同じ頸部転移扁平上皮癌であつても、その原発疾患が何であるかによつて放射線による延命効果には非常な差が生じると考えられる。

喉頭癌、下咽頭癌の全剝後の気管入口部再発は処理の難しいものであり、Modlin & Ogura²⁴⁾は放射線治療によつて6, 12, 24ヶ月生存はそれぞれ6/10, 2/10, 2/10であることを報告した。今回の大線量間歇周期的照射法による気管入口部再発癌の生存率もほぼ同じ成績であつた。

頭頸部腫瘍の頸部リンパ節転移に対する諸家の見解、成績について述べる。Mustardら²⁵⁾は頸部リンパ節転移を有した舌癌を放射線単独で治療した際の5年生存率は6% (6/106)、頸部郭清術の際は32% (45/147)であることを報告した。積極的な放射線治療の立場をとつたHanks²⁰⁾は上咽頭癌の頸部リンパ節転移は非常に高い制御率(73%)を示し、治療後の状態も頸部郭清術よりすぐれていると述べた。しかし下咽頭癌、舌癌、中咽頭癌、喉頭癌の頸部リンパ節転移では27%の制御率を示したにすぎない。下咽頭癌の頸部リンパ節転移を検討したGuiss¹⁷⁾は原則的に頸部郭清術を支持した。

放射線治療と頸部郭清術の併用効果については、Blady⁴⁾は喉頭癌の材料においてこれを認めた。Lindberg²²⁾は中咽頭癌、下咽頭癌、上方型喉頭癌291例について、3cm以下の頸部リンパ節転移には併用効果を認めず、3cm以上のものにおいて併用効果の著しいことを認めた。

重松³¹⁾³²⁾は頭頸部腫瘍の頸部リンパ節転移の治療手技として原則的には頸部郭清術が選ばれるべきであるとしたが、手術と放射線の選択にあつて腫瘍の発生部位、進展状態、病理組織学的悪性度の検討が必要であると主張した。

5) 正常組織の放射線障害について

大線量間歇周期的照射法の際に、早期の皮膚粘膜反応が軽度であつたことから、各照射間の3~7日の間隔が正常組織の回復に利点をもたらしていることが示唆された。放射線生物学の分野では、分割照射間の時間因子が正常組織の早期回復に大きな役割を果すものとされている¹¹⁾。淵端¹⁶⁾は動物実験において、連日照射や隔日照射よりもSplit courseや大線量間歇照射の方が家兎口腔粘膜の放射線障害が軽減されると報告した。臨床面でも分割回数を減少させることで皮膚反応の軽減、全身的耐性の上昇が報告されている⁹⁾。

放射線脊髄炎は大線量間歇周期的照射によつて起つたものではなく、初回放射線治療(連日照射法)の結果として発現したものであり、その発現時期は諸家の報告に一致する。上咽頭癌の放射線治療の際、頸髄の耐容線量は5,000 R/35日/25回(ESD 1,540 rets)の報告があるが³⁾、今回の2例はともにこの耐容線量を超している。Theodoreら³⁵⁾は頸髄に対するNominal Single Dose¹³⁾が1,500 rads (rads equivalent therapeutic)を超すと放射線脊髄炎の発現が急激に上昇することを報告している。

喉頭癌の1例にみられた鎖骨骨折は、残存した腫瘍のために胸鎖関節が固定されて、自覚しえない程度の些かの外力に耐えきれず起つたものである。しかし田ヶ谷³⁴⁾は乳癌術後照射例を検討した結果、照射された骨の変化に加えて、併存する肺傷害による咳嗽発作が肋骨骨折の第一の誘因であろうとし、鎖骨骨折の場合は肋骨骨折よりもその発

生時期が遅いことを認めた。菊地²¹⁾らも肺癌の間歇大量照射の1例に肋骨骨折を認め、その原因は肋骨が radiation osteitis を起し、些細な外力で骨折を起したと考えた。

要 約

1) 大気下の大線量間歇周期的照射法で治療された舌癌、上咽頭癌、下咽頭癌、上顎癌、喉頭癌由来の頸部転移扁平上皮癌について腫瘍消失率、生存率、副作用に関して検討を加えた。

2) 頸部転移癌の放射線治療に対する感受性はその由来する原発疾患によつて非常に異り、舌癌由来のもの腫瘍消失率は極めて低く、上咽頭癌由来のものは非常に高い感受性を示した。下咽頭癌、上顎癌、喉頭癌由来の頸部転移癌に対する大線量間歇周期的照射法と連日照射法との腫瘍消失率を比べると17%の差で前者がよい(5%の危険率で有意差と認められる)。

3) 臨床材料が殆んどすべて否定的な予後をもつ転移症例であつたので、全般に生存率の向上は認められなかつた。しかし喉頭癌原発のものが他に比べてよい結果をえた。

4) 粘膜炎などの治療過程における放射線障害は軽度であつた。約8割の患者を外来通院で治療することができた。これは患者の経済的精神的負担を大きく軽減した。

5) 大気下照射におけるこの線量基準の正しい把握は、同様な分割法の用いられる高酸素圧下照射法における増感性の正しい把握と治療の正しい運営にきわめて重要なものである。

稿を終るあたり、終止適切な御指導、御助言を賜つた重松康講師に対し、ここに謹んで感謝の意を表す。また、多大の御協力を戴いた本学耳鼻咽喉科教室佐藤武男助教授、酒井俊一講師、大阪府立病院放射線治療科東蔵部長、本学歯学部放射線部淵端孟講師、ならびに本教室牧野利雄助手に深謝する。最後に御校園を賜りました立入弘教授に謝意を表す。

本研究の研究費の一部は、厚生省がん研究助成金、班研究(塚本班)、重松班員、によつた。

文 献

- 1) Atkins, H.L.: Am. J. Roentgenol. 91, 1 (1964), 50—60.
- 2) Atkins, H.L.: Am. J. Roentgenol. 91, 1

- (1964), 80—89.
- 3) Atkins, H.L. and Tretter, P.: Acta Radiol. (Ther.) 5 (1966), 79—92.
- 4) Blady, J.V.: Am. J. Roentgenol. 90, 5 (1963), 1004—1010.
- 5) Botstein, C.: Am. J. Roentgenol. 91, 1 (1964), 46—49.
- 6) Churchill-Davidson, I.: Modern Trends in Radiotherapy, p. 73—91, Butterworth (London), 1967.
- 7) Clinical Dosimetry. Recommendations of the International Commissions on Radiobiological Units and Measurements Handbook, 87, p.10, United States Department of Commerce National Bureau of Standards.
- 8) Cohen, L.: Brit. J. Radiol. 22 (1949), 706—713.
- 9) Cohen, L.: Brit. J. Radiol. 41 (1968), 522—528.
- 10) Du Sault, L.A.: Am. J. Roentgenol. 91, 1 (1964), 90—94.
- 11) Elkind, M.M.: Radiology 74, 4 (1960), 529—541.
- 12) Ellis, F.: Modern Trends in Radiotherapy, p. 34—51, Butterworth (London), 1967.
- 13) Ellis, F.: Current Topics in Radiation Research, Vol. 4, p. 357—397, North-Holland Publishing Co. (Amsterdam), 1968.
- 14) Fowler, J.F. et al: Brit. J. Radiol. 36 (1963), 188—196.
- 15) Fowler, J.F.: Brit. J. Radiol. 38 (1965), 365—368.
- 16) 淵端孟: 日本医放会誌, 27, 10 (1968), 1296—1307.
- 17) Guiss, L.W.: Am. J. Roentgenol. 90, 5 (1963), 997—1003.
- 18) Hanks, G.E.: Am. J. Roentgenol. 105, 1 (1969), 74—82.
- 19) Horrigan, W.D. et al: Radiology 78(1962), 439—444.
- 20) 井上俊彦, 重松康: 日本医放会誌, 30, 1 (1970), 掲載予定.
- 21) 菊地俊六郎, 他: 日本医放会誌, 28, 5(1968), 583—589.
- 22) Lindberg, R. et al: Am. J. Roentgenol. 102, 1 (1968), 132—137.
- 23) 牧野利雄, 他: 日本医放会誌, 28, 10(1969), 1350—1359.
- 24) Modlin, B. and Ogura, J.H.: Laryngoscope 124 (1969), 239—250.
- 25) Mustard, R.A. and Rosen, I.B.: Am. J. Roentgenol. 90, 5 (1963), 978—989.
- 26) Puck, T.T. and Marcus, P.I.: J. Exp. Med. 103 (1956), 653—666.

- 27) 酒井俊一：耳鼻臨床，62，7 (1969)，809—817.
- 28) Sambrook, D.K.: Am. J. Roentgenol. 91, 1 (1964), 37—45.
- 29) Scanlon, P.W.: Am. J. Roentgenol. 93, 3 (1965), 639—650.
- 30) Scanlon, P.W. et al: Am. J. Roentgenol. 105, 1 (1969), 26—36.
- 31) 重松康，他：日本医放会誌，22，9 (1962)，955—964.
- 32) 重松康：耳展，8，2 (1965)，77—81.
- 33) 重松康：日耳鼻，71，3 (1968)，301—303.
- 34) 田ヶ谷二三夫：日本医放会誌，27，2 (1967)，173—203.
- 35) Theodore, L.P. and Buschke, F.: Am. J. Roentgenol. 105, 3 (1969)，659—664.
- 36) 梅垣洋一郎：日本医放会誌，28，6 (1968)，95—96.
- 37) Van den Brenk, H.A.S. et al: Proceedings of the Third International Conference on Hyperbaric Medicine, p. 653—675, National Academy of Sciences (Washington, D.C.), 1966.
- 38) Van den Brenk, H.A.S.: Am. J. Roentgenol. 102, 1 (1968)，8—26.