

Title	胸部上中部食道癌術前照射に於ける組織学的変化に関するdose time relationship
Author(s)	小野寺, 美津雄
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1965, 25(7), p. 836-852
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18987
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

胸部上中部食道癌術前照射に於ける組織学的 変化に関する Dose Time Relationship.

千葉大学医学部第2外科（主任：佐藤博教授）

小野寺 美津雄

（昭和40年6月10日受付）

Dose-Time Relationship Based on Histological Changes
for Pre-Operative Irradiation Therapy in the Treatment of
Carcinoma of Upper and Mid Thoracic esophagus

Mitsuo Onodera

IInd Surgical Department School of Medicine Chiba University

(Director: Prof. Hiroshi Sato)

From 1959 to 1963, altogether 224 clinical cases of carcinoma of the upper and mid thoracic esophagus, were treated by combined pre-operative irradiation and radical removal, in our surgical clinic.

Out of those cases, 208 cases inclusive of squamous cell carcinoma and adenocarcinoid were analyzed in this study.

Statistical survey of those clinical materials was carried out mainly on the "dose time relationship" based on correlation between, method of irradiation, and histological changes on parenchymatous tissue of the cancer tissue irradiated

Grade of histological changes due to pre-operative irradiation was classified into three categories by Professor Takizawa, X₁ Proliferation visible yet partially; X₂ Degenerated; X₃ Destroyed or disappeared.

Total radiation dose D, duration of radiation T, were used and on the basis of histological data an empirical formula has been obtained. (Mainly from 35 clinical cases with X₃ changes)

Formula is $D=1,300XT^{0.32}$

According to this formula, we have employed a method of irradiating 2,000rad within 3 to 5 days. When this method of pre-operative irradiation was employed, it was best to evaluate the histological changes on 10th to 12th day following the irradiation based on various clinical materials. The X₃ (most effective cases) can be obtained most on those days.

Otherwords the radical removal of the tumor or was carried out on those days and this fact is very important in order to improve post-operative follow up results.

Results of histological changes following by this irradiation method are very similar to those who had 2818rad within two weeks.

第1章 序論

第1節 緒言並びに研究目的

第2節 文献的考察（特に線量と照射期間との関係について）

第2章 研究対象並びに研究方法

第1節 研究対象

第1項 胸部上中部食道癌の規定

第2項 胸部上中部食道癌術前照射例の病理

組織学的分類統計と本研究対象の 限定

第2節 研究方法

- 第1項 照射方法
- 第2項 組織学的照射効果判定基準 (X分類)
- 第3項 回帰直線を用いた線量照射期間関係 (Dose Time Relationship)の求め方
- 第4項 組織学的照射効果の量的表現 (X_3 例率)

第3章 研究成果

- 第1節 回帰直線を用いた、効果 X_3 に関する線量照射期間関係 (Dose Time Relationship)

- 第2節 照射終了後手術迄の期間の長短による、組織学的効果の現われ方 (X_3 例率)の変動)

- 第1項 照射期間10乃至19日 総線量2000rad以上2500rad未満の場合
- 第2項 照射期間10乃至19日、総線量2500rad以上3000rad以下の場合
- 第3項 照射期間3乃至5日、総線量2000radの場合

- 第3節 総腫瘍線量と組織学的効果 (X_3 例率)との関係

- 第1項 照射期間10乃至19日の場合
- 第2項 照射期間3乃至5日の場合

第4節 研究成果の総括

第4章 考案

第5章 結語

第1章 序 論

第1節 緒言並びに研究目的

癌治療成績の向上を目的として、千葉大学医学部第2外科に於いては、本学放射線科^{1)~3)}及び病理学教室⁴⁾⁵⁾と協力し、1959年以来術前照射の研究を行なっている^{6)~15)}。

癌に対する術前照射の研究は、古くは1921年 Stockholm の Radiumhemmet で行なわれ、その後も主として乳癌を対象として欧州を中心に行なわれており、多数の報告が見られる。

食道癌に対する術前照射に関しては、極く近年に到り、教室に於ける多数の研究報告の他に、Cliffon (1960)¹⁶⁾、Gregorie and Othersen

(1962)¹⁷⁾、慶応義塾大学並びに癌研のグループ^{18)~20)}、東北大学のグループ^{21)~24)}からの報告が見られるようになった。

しかし乍ら、術前照射を行なうに当つて、その最終目的とする所は遠隔成績の向上であるが、これに到る前段階として意図する所は各研究者によつて多少異なる。それら意図する所を列挙すれば、

1) 癌組織そのものの破壊 (Nahmmacher²⁵⁾, Jüngling²⁶⁾)

2) 癌細胞の生活力の減退 (Westermarck²⁷⁾, Oelszner²⁸⁾, Kohler²⁹⁾)

3) 周囲組織の線維化、血液流通の阻害、淋巴管の荒廃 (Steingraeber³⁰⁾, Kohler, Leb³¹⁾)

4) 癌再発に対する局所の防禦力増強 (Kohler, Leb)

5) 癌縮小化による手術適応の拡大等である。換言すれば、照射により形態学的或は免疫学的に種々な変化が現われ得るが、どの変化が術前照射による遠隔成績の向上に最も関与するかということについて、種々の見解があることになる。

これら見解のいずれを採るかによつて、癌及びその周囲に、術前照射を行なつて惹き起させようとする組射学的変化の規準が決定され、更には照射の方式 (線量、照射期間及び照射終了後手術迄の期間等の条件) も決定される。ここに於いて術前照射により現われた組織学的変化と照射の方式との関係を検討する必要が生ずる。私は以下に於いて、この両者の関係を、Dose Time Relationship を考慮に入れて研究した。

第2節 文献的考察 (特に線量と照射期間との関係について)

生物に放射線を照射した場合、照射総線量と照射期間の両方によつて生物学的照射効果が影響される事は周知の事実である。

この照射の量と期間と生物学的効果との関係 (Dose Time Relationship) を人の癌の治療成績について観察したのは Strandquist (1944)³²⁾ が最初である。彼は皮膚癌、口唇癌のX線治療について研究し、照射量及び照射期間を作図的に分析し、照射期間に相応した適当な治療線量が存在

することを認めた。彼の観察によれば、この治療線量と照射期間の関係は、両軸対数座標の上で、

$$y = kx^n$$

なる方程式を有する直線として見られた。これ以後、癌に対する適当な治療線量と照射期間の関係を両軸対数座標系の上で直線として求め、且、この両者の関係を一般に

$$D = ET^n$$

なる Formula で表わすようになった。

但し $D = \text{physical dose in roentgen}$
 $E = \text{single exposure equivalent or biological dose}$
 $T = \text{over-all time in days}$
 $n = \text{recovery exponent}$

である。

Strandquist によれば、皮膚癌、口唇癌の適当な治療線量 D は、

$$D = 2250 \times T^{0.02}$$

で表わされる。

Cohen は初め (1949)³³⁾ⁿ については 0.22 を採用し、epidermoid Cancer の治療には、

$$D = 33000 \times T^{0.22}$$

で表わされる以上の線量が必要であるとしていた。しかし、その後 (1951)³⁴⁾ⁿ を 0.25 に修正し ($n = 0.25$ の時、Dose ($RBD \times T^n$) の分散が最小となる)、Median tumor lethal dose を

$$D = 3000 \times T^{0.25}$$

と推定している。但しこの Median tumor lethal dose では治療率が 50% を越すことはなく、95% の治療率を得るには、これより 30% 余分の線量を与えなければならないとしている。

Andrews は初め (1951)³⁵⁾ Strandquist の Formula を

$$D = 3200 \times T^{0.22}$$

と修正し、これを squamous cell carcinoma の治療線量としたが、その後 (1956)³⁶⁾ 1 回照射、1 週間照射並びに 28 日照射の各場合に於ける至適線量を文献例より求め、これら 3 通りの場合の至適条件を満足するように E, n の値を求めている。これによれば、squamous cell carcinoma の放射線治療に於ける Optimal Dose Time Relationship

は

$$D = 2750 \times T^{0.23}$$

なる Formula で表わされる。

塚本³⁷⁾は喉頭癌治療成績を検討し、治療例の総線量と照射日数の関係を、回帰直線を求める方法を用いて

$$D = 1365 \times T^{0.39} \text{ (Tele } ^{60}\text{Co の場合)}$$

$$D = 798 \times T^{0.49} \text{ (180~250KVp X-rays の場合)}$$

と表わしている。

以上はいずれも扁平上皮癌に対する臨床的な治療成績より見た、治療についての Dose Time Relationship であるが、私は以下の章に於いて、前照射によつて食道扁平上皮癌に生じた組織学的変化について Dose Time Relationship を検討した。

第2章 研究対象並びに研究方法

第1節 研究対象

第1項 胸部上中部食道癌の規定

胸部食道を上中下の3部に分ける明確な境界線はないが、癌腫の占める位置及び切除範囲、吻合部の位置等を考慮して、一般に胸部食道癌を上、中、下部の3群に分けている。

ここでは、千葉大学医学部第2外科の見解¹³⁾により、癌腫の中心が第2胸椎の高さにあるものから癌腫上縁が大動脈弓部に達するもの迄の範囲のものを胸部上部食道癌とした。また、それより下方にあり、気管支分岐部を中心として7乃至8cmの範囲に癌腫の中心を置くものを胸部中部食道癌とした。

しかし乍ら、これらの胸部上部及び中部食道癌に対し、教室ではいずれも同一の術式を採用し、右開胸を行い癌巣部を切除し、胸壁前或は右胸腔内に於いて食道胃吻合を行なつていたので、胸部上部並びに中部食道癌を、通常一括して胸部上中部食道癌と呼称している。(Fig. 1, 2)

第2項 胸部上中部食道癌術前照射例の病理組織学的分類統計と本研究対象の限定

1959年より1963年末迄に千葉大学医学部第2外科に於いて切除された胸部上中部食道癌術前照射施行例を病理組織学的に分類すると、

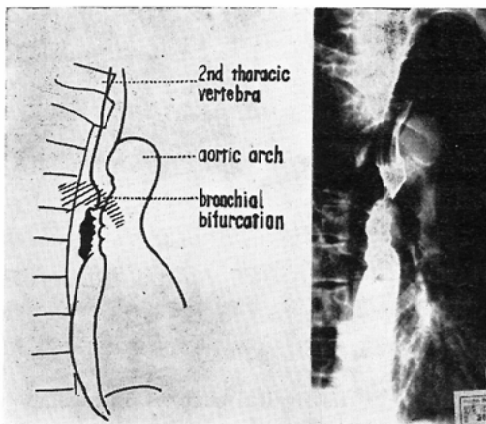


Fig. 1 Mid thoracic carcinoma of the esophagus: Barium swallow X-ray

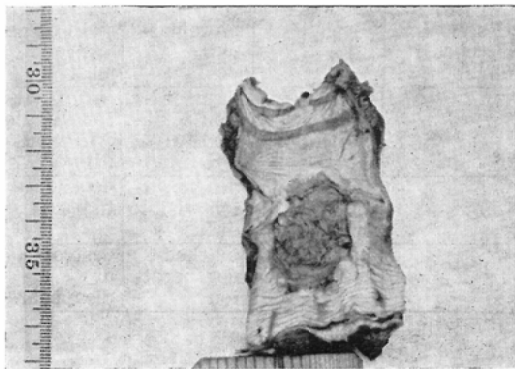


Fig. 2 Mid thoracic carcinoma of the esophagus: Removed Specimen

squamous cell carcinoma	203 cases
adenocarcinoid	5 cases
carcinoma simplex	9 cases
adenocarcinoma	7 cases

となる。

この内最も症例数の多い squamous cell carcinoma 203例に、adenocarcinomaの部分と squamous cell carcinomaの部分より成る adenocarcinoid の5例を加え、計 208例を本研究対象に限定し、照射により食道の squamous cell carcinoma に現われた組織学的変化についての Dose Time Relationship を統計的に検討した。

第2節 研究方法

第1項 照射方法

照射は、大部分の症例は千葉大学医学部放射線

科で、一部の症例は放射線医学総合研究所、その他で行なわれた。

照射条件（線量、空間的線量分布等について）は、

i) X-rays (300KVp)

Filter: 0.5mmCu+1.0mmAl

Pendulum irradiation

FSD.: 50cm

Angle: 30°

Field size: 4×8cm²~5×14cm²

Tumor dose: 120~300rad/daily

or

ii) Tele-Cobalt (Source 2000C)

Rotation or 2 portal irradiation

SSD.: 75cm

Field size: 4×10cm²~6×15cm²

Tumor dose: 120×1000rad/daily

である。

次に、照射方法を時間的線量分布の面から述べる。時間的線量分布は症例により相異があり、因に一回照射線量は 120~1000 rad/daily であることは既に述べた。この症例により相異の見られる時間的線量分布に関しては、年次別の変遷が見られる。

術前照射の研究開始後、1962年末頃迄は、放射線科で従来から行なつて来ている最も普通の照射法（長期単純分割照射法）を、術前に不完全に施行することにより、約2週間で200乃至3000radを照射していた。即ち一回量は 200乃至 300radであった。

しかし乍ら、このような照射を行なう場合、

i) 可成り栄養の低下している患者では、一般状態の低下を来し、手術不能となることがある。

ii) 患者の入院期間が長くなり、経済的な負担が大となる。

等の欠点が生ずる。これらの欠点を補う目的と、実験的な意味も兼ねて、1963年2月頃から照射期間の短縮を計画した。

この照射期間の短縮を計画するに際し、照射効果を低下させないように、実際的には組織学的観

点より見た照射効果を低下させないように、後述の X₃ の効果を示す例が現われ得るように、統計的に線量を決定した。この結果、500rad を4回照射したり、700, 700, 600rad の3回の照射により、3乃至5日間に計2000rad を照射する短期濃縮照射法が行なわれるようになった。尚2000乃至3000rad を10乃至19日間に照射する方法から、2000rad を3乃至5日間に照射する方法に照射方法の主流が移行して行く間の一過程として、1回照射も試みられ、1回で1000rad を照射したこともある。

以上の如き、時間的線量分布の年次別変遷のため、約2週間に2000乃至3000rad を照射した例と、3乃至5日間に2000rad を照射した例が多く見られる (Fig. 3)。

総線量は症例により 200乃至5000rad の範囲の種々の値を取り、照射期間も1日から36日に到る可成り広い範囲内の値を示す。

また、照射終了後手術迄の期間については、照射終了翌日に手術された例から、3ヶ月後に手術された例まで種々ある。しかし乍ら大部分の例は照射終了後2週間に以内に手術されており、本研究に於いては主として照射終了後1ヶ月以内に手術

された例について検討を行なつた。

第2項 組織学的照射効果判定基準 (X分類)

組織学的変化として癌実質に現れる照射効果 (組織学的照射効果) の判定基準は、千葉大学医学部病理学教室滝沢延次郎教授⁵⁾ の提唱されたX分類を採用した (Table 1, Fig. 4)。

これによれば組織学的照射効果は、X₁, X₂, X₃ の3度に分類される。即ち、X₁: 核に変性を伴わない間接分裂が見られ、多型性があり、原形質は塩基性で一部には空胞変性が見られるが、癌巣は

Table 1 Histological changes in carcinomatous parenchyma after Irradiation (takizawa's classification: x-classification)

Grade, Histological changes : effect	nuclei	protoplasma	changes in cancer nest
X ₁	mitosis visible yet partially	degeneration visible partially	proliferation visible yet partially
X ₂	mitosis not recognized	degeneration visible diffusely	degenerated
X ₃	caryorrhexis	marked degeneration	destroyed or disappeared

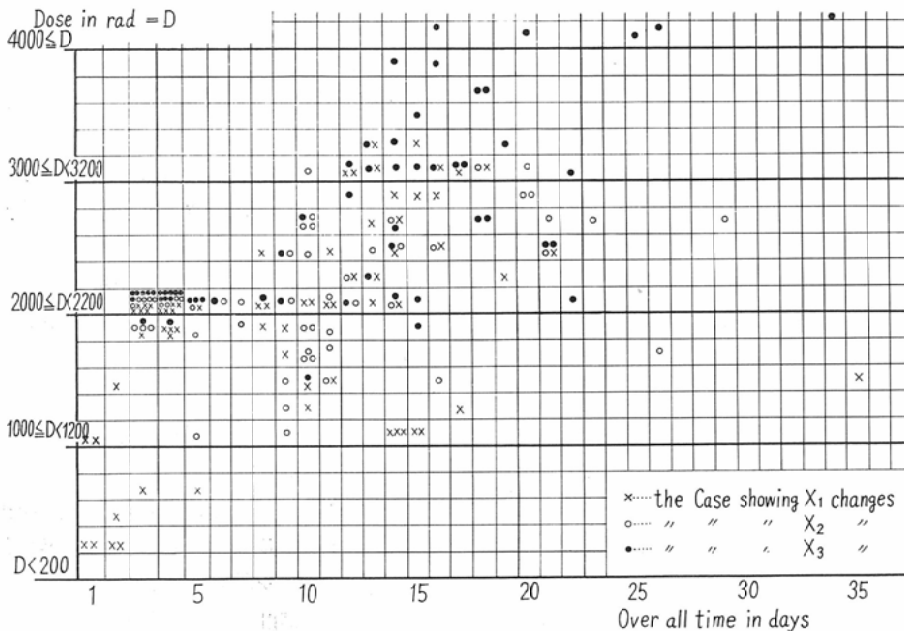
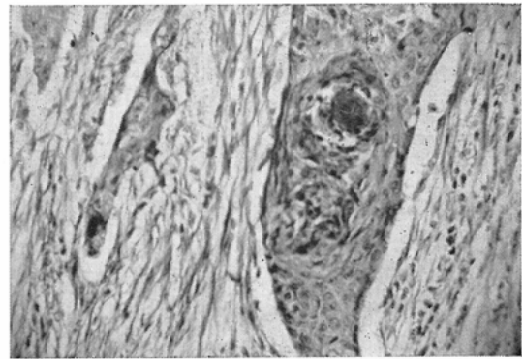
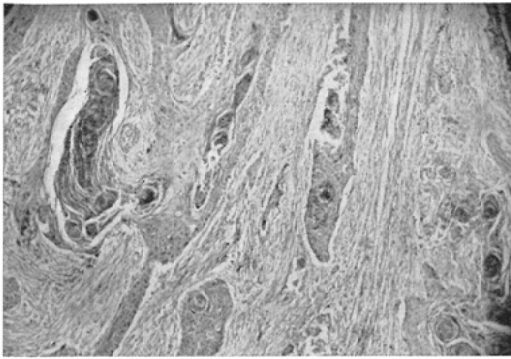
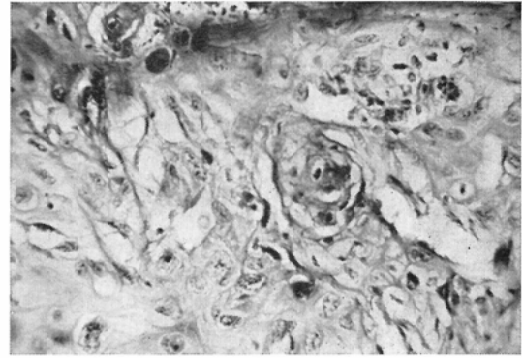
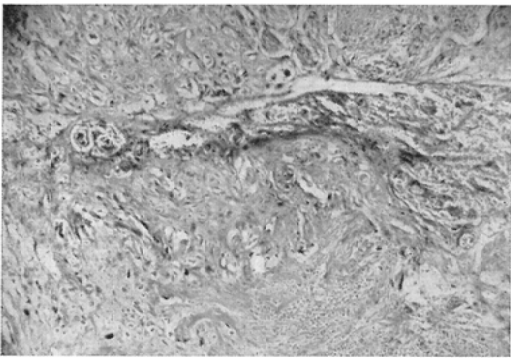


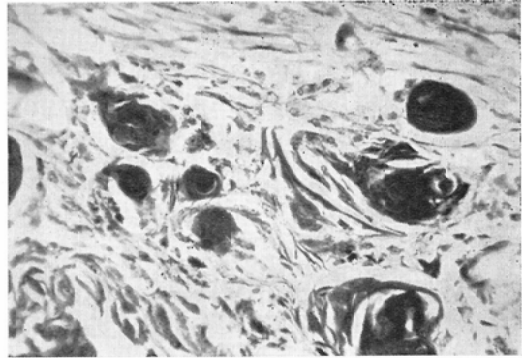
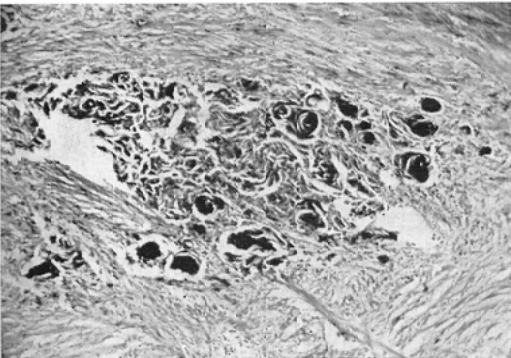
Fig. 3 Dose, Over-all Time and Histological Changes



a



b



c

Fig. 4 Histological Changes in Carcinomatous Parenchyma after Irradiation

全体として増殖の傾向が認められるもの、 X_2 : 核に変性を伴わない間接分裂を認めることは殆んどなく、核の膨化濃縮が見られ、原形質の空胞変性が多数に見られ、癌胞巣は全体として変性に陥入っているもの、 X_3 : 核の間接分裂を認めず、核の崩壊消失が多数に認められ、原形質は空胞変

性が高度で、原形質の崩壊・消失も認められ、癌胞巣は全体として崩壊・消失の像を示すもの、の3度に組織学的照射効果は分類される。

尚、前項に於いて述べた照射方法より明らかな如く、我々の行っている術前照射は癌を根治せしめ得るような照射ではなく、癌細胞の全てを崩

壊させることは出来ない。即ち、 X_3 と言つても部分的には X_2, X_1 も見られるが、只全体的には X_3 の部分が多く見られるものを X_3 と判定している。

この組織学的照射効果の判定に際しては、癌腫の最大長径部のヘマトキシリン・エオジン染色標本を作製し、鏡検判定した。

各例の組織学的照射効果を照射期間、線量に相応させて、Fig. 3 に図示した。

第3項 回帰直線を用いた線量照射期間関係 (Dose Time Relationship) の求め方

線量照射期間関係から見て、余り低い水準の照射によつては癌細胞は殆んど破壊される事はなく、一方ある限界以上の高い水準の照射によつては癌細胞の大部分が破壊され得る。

この両水準の中間に位するある範囲内の照射によつて、前項に於いて述べた如き X_3 の効果 (組織学的変化) が癌実質に現われる。

この X_3 の効果を得る如き照射について、線量照射期間関係の面より見た照射条件の範囲を線を以つて平均的に示すため、回帰直線 (regression line) を求める方法を応用した。

ある集団に属する成員 N 個の各個について、 X, Y の2つの事項について観察すれば、

$$(x_i, y_i) \quad i=1, 2, 3, \dots, N$$

なる N 組の値が得られる。これら各個の値を直交グラフの上に点として記入し、 $y=mx+b$ なる直線を引き、この直線と各点との Y 軸方向の距離の絶対値の総和を最小にするように、即ち、

$$\sum (y_i - mx_i - b)^2$$

を最小ならしめるように m, b を定めれば、

$$y=mx+b$$

が示す直線は Y の X への回帰直線である。

この Y の X への回帰直線は、 x の各値に対応する y の平均値を、 x の函数として直交座標の上で近似的に直線を以つて示すものである。

また、実際の観察値から、 Y の X への回帰直線は、

$$y = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sum (x_i - \bar{x})^2} (x - \bar{x}) + \bar{y}$$

$$= \frac{\sum x_i y_i - N\bar{x}\bar{y}}{\sum x_i^2 - N\bar{x}^2} (x - \bar{x}) + \bar{y}$$

として求めることが出来る。(但し \bar{x}, \bar{y} は x, y についての平均値である)

今各例の照射期間 (日数) T と総線量 (rad) D の夫々の常用対数を y, x として、上記の手段を応用すれば、 y の x に対する回帰直線、換言すれば $\log D$ の $\log T$ に対する回帰直線を求めることが出来る。即ち、

$$\log D = m \log T + b \quad (m, b: \text{constant})$$

なる式を得ることが出来る。

また、 $m = n$

$b = \log E$ とすれば、上式より、

$$\log D = m \log T + b$$

$$= n \log T + \log E$$

$$\therefore D = ET^n$$

なる函数が得られ、照射期間に対応する総線量の幾何平均を近似的に照射期間の函数として表わすことが出来る。

第4項 組織学的照射効果の量的表現 (X_3 例率)

照射効果を量的に検討するに際しては、照射効果 X_1, X_2, X_3 の各度を示す例の占める率を以つて、効果を量的に表現した。

例えば、3日間に1800radを照射せる場合の組の組織学的照射効果を量的に記述すれば、5例中 X_3 例は1例20.0%、 X_2 例は3例60.0%、 X_1 例は1例20.0%の如くである。

また、手順を簡単にするため、照射効果として X_3 の組織学的変化の見られる例 (X_3 例) の占める率を X_3 例率とし、これのみを以つて効果を量的に表現することが多い。例えば、3日間に1800radを照射せる場合の X_3 例率は $1/5 = 20.0\%$ の如くである。

第3章 研究成績

第1節 回帰直線を用いた、効果 X_3 に関する線量照射期間関係 (Dose Time Relationship)

1963年2月迄に食道扁平上皮癌の術前照射により、 X_3 の組織学的照射効果の現われた例35例の照射期間 (日数) T 、照射総腫瘍線量 (rad) D は Table 2 の左の2行に示す如くである。これより、各例の照射期間 (10日単位) と総線量 (1000 rad単位) の値を常用対数に変換した値を夫々 t, d

として、Table 2 の左から3行目、4行目に示した。次いで、各例の t,d より t^2, d^2, td を計算し、Table 2 の右の3行に記入した。

dのtへの回帰直線 (regression line) は、

$$d = \frac{\sum(t_i - t)(d_i - d)}{\sum(t_i - t)^2} (t - t) + d$$

$$= \frac{\sum t_i d_i - N t d}{\sum t_i^2 - N t^2} (t - t) + d$$

で表わされるが、Table 2 の数値を代入すれ

Table 2 Dose and Over-all time Relationship on most radio-effective clinical Case (Group X₃) (1959~Feb. 1963)

No.	T	D	t:	d:	t ²	d ²	td
	(days)	(rad)	log (T/10)	(log(D/1000))			
1	26	4100	0.415	0.613	0.172	0.370	0.254
2	25	4000	0.398	0.602	0.158	0.362	0.240
3	22	3000	0.342	0.477	0.117	0.228	0.163
4	21	2460	0.322	0.391	0.104	0.153	0.126
5	21	2460	0.322	0.391	0.104	0.153	0.126
6	20	4100	0.301	0.613	0.091	0.370	0.185
7	19	3200	0.279	0.505	0.078	0.255	0.141
8	18	3650	0.255	0.562	0.065	0.316	0.143
9	18	3600	0.255	0.556	0.065	0.309	0.142
10	18	2700	0.255	0.431	0.065	0.186	0.110
11	18	2700	0.255	0.431	0.065	0.186	0.110
12	17	3100	0.230	0.491	0.053	0.241	0.113
13	17	3000	0.230	0.477	0.053	0.228	0.110
14	16	4663	0.204	0.669	0.042	0.448	0.136
15	16	3900	0.204	0.591	0.042	0.349	0.121
16	16	3000	0.204	0.477	0.042	0.228	0.097
17	15	3468	0.176	0.540	0.031	0.292	0.095
18	15	3000	0.176	0.477	0.031	0.228	0.084
19	14	3900	0.146	0.591	0.021	0.349	0.086
20	14	3300	0.146	0.519	0.021	0.269	0.076
21	14	3000	0.146	0.477	0.021	0.228	0.070
22	14	2600	0.146	0.415	0.021	0.172	0.061
23	14	2400	0.146	0.380	0.021	0.144	0.055
24	14	2135	0.146	0.329	0.021	0.108	0.048
25	13	3320	0.114	0.521	0.013	0.271	0.059
26	13	3100	0.114	0.492	0.013	0.242	0.056
27	13	2500	0.114	0.398	0.013	0.158	0.045
28	13	2200	0.114	0.342	0.013	0.117	0.039
29	12	3100	0.079	0.492	0.006	0.242	0.039
30	12	2850	0.079	0.455	0.006	0.207	0.036
31	12	2080	0.079	0.318	0.006	0.101	0.025
32	10	2750	0.000	0.439	0.000	0.193	0.000
33	9	2440	- 0.046	0.387	0.002	0.150	- 0.018
34	4	2000	- 0.398	0.301	0.159	0.091	- 0.120
35	4	2000	- 0.398	0.301	0.159	0.091	- 0.120
			5.550	16.451	1.894	8.035	2.933

T : Overall Time in days D : Dose in rad.

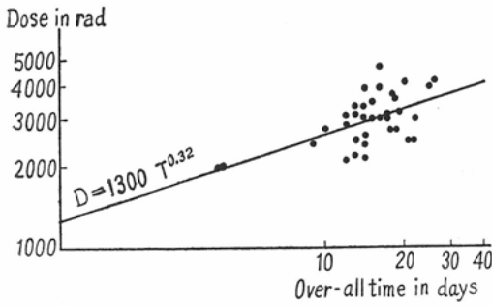


Fig. 5 Dose and Over-all Time Relationship on most radio-effective clinical Cases (Group X₃) (1959~Feb. 1963)

ば,

$$d = \frac{2,933 - 35 \times (5,550 / 35) \times (16.451/35)}{1,894 - 35 \times (5,550 / 35)^2} (t - 0.159) + 0.470$$

$$= 0.320 (t - 0.159) + 0.470$$

となる. この式の t, d を T, D を用いて表わせ

ば,

$$\log(D/1000) = 0.320 \left\{ \log(T/10) - 0.159 \right\} + 0.470$$

$$\therefore \log D = 0.320 \log T + 3.099$$

$$= 0.320 \log T + \log 1260$$

$$\therefore D = 1260 T^{0.32}$$

となる. 即ち, 大略

$$D = 1300 T^{0.32} \dots \dots (1)$$

なる Formula (1)が得られる.

これを図示すれば, Fig. 5の如くなる.

第2節 照射終了後手術迄の期間の長短による, 組織学的効果の現われ方 (X₃例率)の変動

第1項 照射期間10乃至19日, 総線量2000rad

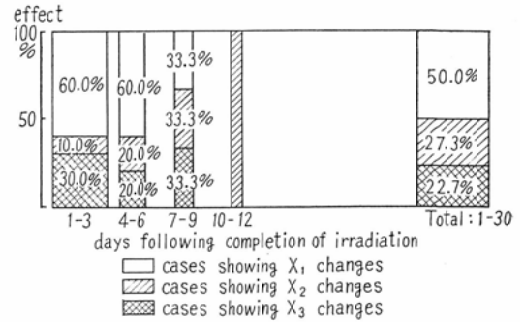


Fig. 6 (200C~2500rad/10~19 days)

以上2500rad 未満の場合

照射終了後30日以内に手術された22例を, 照射終了後手術迄の期間を3日単位に区切ることにより10級に分け, 各級に於ける組織学的照射効果 (X分類)の現われ方を研究方法(4)に従って量的に表現したのが Table 3, Fig. 6 であらう。

即ち, 照射終了後手術迄の期間1乃至3日の症例10例中, X₃例は3例30.0%, X₂例は1例10.0%, X₁例は6例60.0%であり, 手術迄の期間4乃至6日の症例5例中 X₃例は1例20.0%, X₂例は1例20.0%, X₁例は3例60.0%であり, 手術迄の期間7乃至9日の症例3例中X₃例, X₂例, X₁例は各1例ずつであつた. 尚照射終了後10乃至30日目に手術された症例4例中に X₃例を認めず, X₃例率は0%であるが, 照射終了後手術迄の期間1乃至9日の場合の X₃例率 $5/18=27.7\%$ に比して有意の差があるとは断定し難い。

第2項 照射期間10乃至19日, 総線量 2500rad

Table 3 Histological evaluation of irradiation effect based on duration between surgery and completion of irradiation (2000-2500 rad/10-19 days)

effect	days following completion of irradiation										
	1-3	4-6	7-9	10-12	13-15	16-18	19-21	22-24	25-27	28-30	
X ₁	6	3	1	0	1	0	0	0	0	0	11
X ₂	1	1	1	2	0	0	0	1	0	0	6
X ₃	3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	5
	10	5	3	2	1	0	0	1	0	0	22

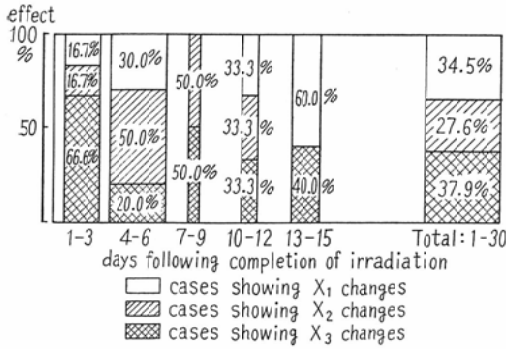


Fig. 7 (2500~3000rad/10~19 days)

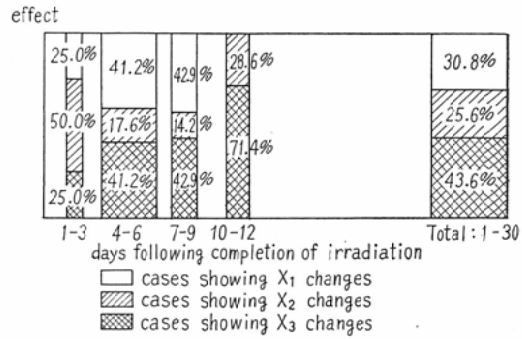


Fig. 8 (2000rad/3~5 days)

以上3000rad以下の場合

照射終了後30日以内に手術された症例は29例である。この29例を照射終了後手術迄の期間を3日単位に区切ることにより10級に分けて、各級に於ける組織学的効果の現われ方を研究方法(4)に従って量的に表現したのが Table 4, Fig. 7である。

即ち、照射終了後手術迄の期間1乃至3日の場合、6例中 X₃ 例は4例66.6%、X₂ 例は1例16.7%、X₁ 例は1例16.7%である。

手術迄の期間4乃至6日の場合、10例中 X₃ 例は2例20.0%、X₂ 例は5例50.0%、X₁ 例は3例30.0%である。

手術迄の期間7乃至9日の場合、2例中に X₃ 例及び X₂ 例は各1例50.0%づつであり、X₁ 例はなかった。

手術迄の期間10乃至12日の場合、3例中に X₃ 例、X₂ 例、X₁ 例は各々1例づつみられた。手術迄の期間13乃至15日の場合、5例中に X₃ 例は2

例40.0%、X₂ 例は0例、X₁ 例は3例60.0%みられた。

特に目に着くことは、照射終了後1乃至3日目に手術された場合、X₃ 例率は $\frac{4}{6}=66.6\%$ と最高値を示すことである。

第3項 照射期間3乃至5日、総線量 2000radの場合

前項同様に、照射終了後手術迄の期間の長短の別に組織学的照射効果の現われ方を量的に表わせば、Table 5, Fig. 8の如くである。

照射終了後手術迄の期間1乃至3日の場合、4例中にX₃ 例1例25.0%、X₂ 例は2例50.0%、X₁ 例は1例25.0%である。手術迄の期間4乃至6日の場合、17例中 X₃ 例は7例41.2%、X₂ 例は3例17.6%、X₁ 例は7例41.2%にみられる。手術迄の期間7乃至9日の場合、7例中 X₃ 例は3例42.9%、X₂ 例は1例14.2%、X₁ 例は3例42.9%であった。手術迄の期間10乃至12日の場合、7例中 X₃ 例は5例71.4%、X₂ 例は2例28.6%、X

Table 4 Histological evaluation of irradiation effect based on duration between surgery and completion of irradiation (2500-3000 rad/10-19 days)

effect	days following completion of irradiation										
	1-3	4-6	7-9	10-12	13-15	16-18	19-21	22-24	25-27	28-30	
X ₁	1	3	0	1	3	1	0	0	1	0	10
X ₂	1	5	1	1	0	0	0	0	0	0	8
X ₃	4	2	1	1	2	0	1	0	0	0	11
	6	10	2	3	5	1	1	0	1	0	29

Table 5 Histological evaluation of irradiation effect based on duration between surgery and completion of irradiation (2000 rad/ 3-5 days)

effect	days following completion of irradiation										
	1—3	4—6	7—9	10—12	13—15	16—18	19—21	22—24	25—27	28—30	
X ₁	1	7	3	0	0	0	0	1	0	0	12
X ₂	2	3	1	2	1	0	0	0	1	0	10
X ₃	1	7	3	5	0	1	0	0	0	0	17
	4	17	7	7	1	1	0	1	1	0	39

例は0例であった。また、照射終了後手術迄の期間が13乃至30日の場合については症例数が4例と余りにも少く、検討不能であった。

しかし乍ら、特に注目すべきことは、照射終了後手術迄の期間が1乃至9日の場合の X₃ 例率に比し、10乃至12日の場合の X₃ 例率が特に高く $\frac{5}{7} = 71.4\%$ を示すことであつた。

第3節 総腫瘍線量と組織学的効果

第1項 照射期間10乃至19日の場合

Dose Time Relationship を $Dose = Constant \times Time^n$ なる函数として表現するのに便利な様に、照射終了後1ヶ月内に手術された例の各々について、効果(X分類)の程度の別を Spot の形により区別しつつ、直交対数目盛座標の上に各例の照射期間、総線量を記入し、組織学的効果に関する Dose Time Relationship を Spot graph

に作製したものが Fig. 9 である。

この Fig. 9 から、1000rad 以上の線量範囲を、総線量の常用対数を 0.1づつに区切ることににより数級に区分し、各級間の中央値とこれに対応する総線量を以つてその級の代表値とみなし、各級に於ける組織学的効果を研究方法(4)に従つて量的に検討すれば、線量と効果の関係を研究する事が出来る。

この様にして、照射期間10乃至19日の場合の線量と効果の関係を表にまとめたものが、Table 6 である。

即ち、比較的症例数の多い級について、総腫瘍線量と組織学的照射効果の関係を、X₃ 例率を標識として量的に記載すれば、

総腫瘍線量が

1585~1995rad (1778rad) の時、X₃ 例率は $\frac{1}{8}$ 。

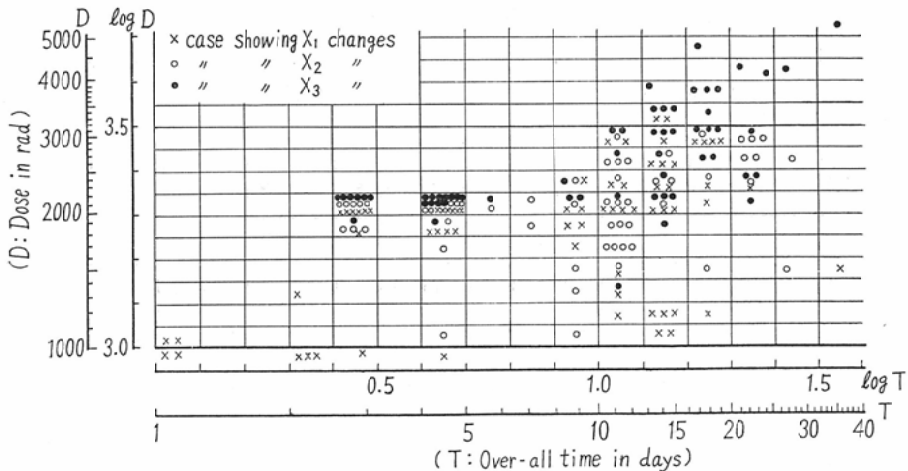


Fig. 9 Dose, Over-all Time and Histological changes

Table 6 Relationship between irradiation dose and histological changes (Over-all time : 10~19 days)

D: Dose (rad)		1000—1260	1260—1585	1585—1995	1995—2512	2512—3162	3162—3981	3981—5012
logD class value		(3.05—3.1)	(3.15—3.2)	(3.25—3.3)	(3.35—3.4)	(3.45—3.5)	(3.55—3.6)	(3.65—3.7)
		(log 1122)	(log 1413)	(log 1778)	(log 2238)	(log 2818)	(log 3548)	(log 4467)
effect	X ₁	7 (100%)	2 (40.0%)	0 (0%)	13 (50.0%)	10 (35.7%)	2 (20.0%)	0 (0%)
	X ₂	0 (0%)	2 (40.0%)	7 (87.5%)	8 (30.8%)	6 (21.4%)	0 (0%)	0 (0%)
	X ₃	0 (0%)	1 (20.0%)	1 (12.5%)	5 (19.2%)	12 (42.9%)	8 (80.0%)	1 (100%)
		7	5	8	26	28	10	1

Remark : Above data are made on the basis of dose logalism.

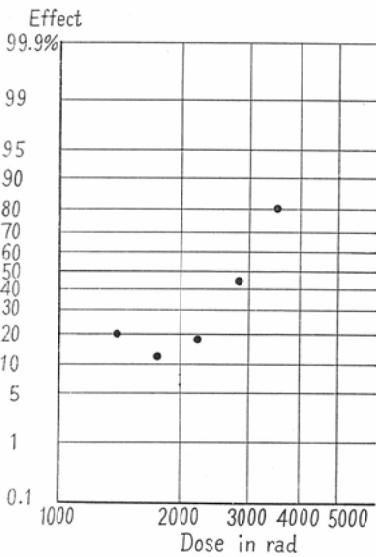


Fig. 10. Relationship between irradiation dose and histological changes (Statistical data on the most effective cases: X) (Over-all time: 10~19 days)

=12.5%

1995~2512rad (2238rad) の時, X₃ 例率は $\frac{5}{26}$

=19.2%

2512~3162rad (2818rad) の時, X₃例率は $\frac{12}{28}$

=42.9%

3162~3981rad (3548rad) の時, X₃ 例率は $\frac{8}{10}$

=80.0%

であった. 総腫瘍線量と X₃ 例率の関係を, 対数正規確率紙の上に点を以つて記入したものがFig. 10であるが, 線量と効果の関係を対数正規分布の積分型として表わせるかどうかは不明である.

Table 7 Relationship between irradiation dose and histological changes (Over-all time : 3-5 days)

D: Dose (rad)		1800	2000
logD		3.26	3.30
effect	X ₁	5 (45.4%)	12 (30.8%)
	X ₂	4 (36.4%)	10 (25.6%)
	X ₃	2 (18.2%)	17 (43.6%)
		11	39

Remark : Above data are made on the basis of dose logalism.

第2項 照射期間3乃至5日の場合

前項と同様に, 照射終了後30日以内に手術された例を対象に, 総腫瘍線量と X₃ 例率の関係を見れば,

総腫瘍線量が

1800rad の時, X₃ 例率は $\frac{2}{11}=18.2\%$

2000rad の時, X₃ 例率は $\frac{17}{39}=43.6\%$

であった. (Table 7)

第4節 研究成績の総括

1) 1963年2月迄の X₃ 例 (35例) について, 照射期間 (日数) T に対応した総腫瘍線量 (rad) の幾何平均的数値 D を, 回帰直線を応用して近似的に T の函数として求めた所,

$$D = 1300 \times T^{0.32}$$

であった.

2) 照射終了後手術迄の期間の長短による X₃

例率 (X_3 の組織学的変化の見られる例の現われる率)の変動については、

i) 照射期間10乃至19日、総線量2000以上2500 rad 未満の場合、照射終了後30日以内の X_3 例率は $\frac{5}{22}=22.7\%$ 、9日以内の X_3 例率は $\frac{5}{18}=27.7\%$ であるが、照射終了後手術迄の期間の長短による X_3 例率の変動を特に認め得なかつた。

ii) 照射期間10乃至19日、総線量2500以上3000 rad 以下の場合、照射終了後30日以内に手術された例についての X_3 例率は $\frac{11}{29}=37.9\%$ であるが、特に照射終了後1乃至3日目に於ける X_3 例率が高く、最高値を示し、 $\frac{4}{6}=66.6\%$ であつた。

iii) 照射期間3乃至5日、総線量2000radの場合、照射終了後30日以内に手術された例についての X_3 例率は $\frac{17}{39}=43.6\%$ であるが、照射終了後手術迄の期間1乃至9日の場合の X_3 例率に比し、手術迄の期間10乃至12日の場合の X_3 例率は特に高く、 $\frac{5}{7}=71.4\%$ であつた。

3) 総線量と X_3 例率の関係を、照射終了後30日以内に手術された例を対象に研究した所、i) 照射期間10乃至19日の場合

総腫瘍線量が

1955~2512rad (2238rad) の時、 X_3 例率は $\frac{5}{26}=19.2\%$

2512~3162rad (2818rad) の時、 X_3 例率は $\frac{12}{28}=42.9\%$

3162~3981rad (3548rad) の時、 X_3 例率は $\frac{8}{10}=80.0\%$

であつた。

ii) 照射期間3乃至5日の場合

総腫瘍線量が

1800radの時、 X_3 例率は $\frac{2}{11}=18.2\%$

2000radの時、 X_3 例率は $\frac{17}{39}=43.6\%$

であつた。

第4章 考 案

一般に照射による照射部位の変化としては肉眼的にも浮腫、充血、壊死、線維化等が認められるが、又これらの変化は組織学的にも種々の段階に認める事が出来る。特に癌実質に現われる組織学的変化について言えば、殆んど変化を認めない程度 (X_1) から、変性 (X_2)、壊死 (X_3) に到る程

度の変化迄の3度に分類することが出来る。(X分類)

これらの照射部位の変化を、術前照射による遠隔成績向上の理由として考える場合、どの様な変化を以つてその理由と見なすかについては数通りの説がある。即ち、その理由を癌細胞の破壊に求めるもの、癌細胞の生活力の減退に求めるもの、周囲組織の線維化やリンパ管、血管の障害に求めるもの等の説がある事は緒言に於いても述べた如くである。そしてこれらの説の内のいずれを重視するかによつて、照射の方法(主に時間的線量分布に関して)も異なつて来る。

以上のことより、術前照射の研究に際しては、

i) 時間的線量分布

ii) 組織学的変化

iii) 術前照射による遠隔成績の向上

の3項目相互間の関係が問題になり、時間的線量分布と照射部位の組織学的変化との間の関係を研究することが必要となる。

著者は、癌実質の組織学的変化に注目して、この変化を照射効果の組織学的な現われと見なして組織学的照射効果と呼称し、これを滝沢教授の提唱によるX分類を基準に3度に分類し、癌実質に見られる組織学的照射効果と時間的線量分布との間の関係を研究した。

従来、術前照射に関する報告の多くは、線量と照射によつて起つた組織学的変化との間の関係について論及しているが、術前照射により人癌に発生した組織学的変化を Dose Time Relationship を重視して研究されたものは、著者等の報告⁹⁾以外には見当たらないようである。

1) 回帰直線を用いた、効果 X_3 に関する線量照射期間関係 (Dose Time Relationship) について、

教室では1963年初頭に、術前照射による遠隔成績の向上を認め、胸部上中部食道癌に関して言えば、3年遠隔成績ではあるが、手術単独群(3年生存21.7%)に比し、術前照射群(3年生存44.4%)に於いて約20%の生存率の上昇を認めている (Fig.11). 特に術前照射の線量と期間に関して、宿酔、手術の難易性、手術死亡率、術後合併症、

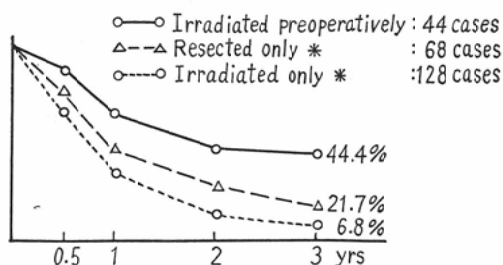


Fig. 11 Follow-up results of cancer of the Upper and mid-thoracic esophagus (July, 1963)

* The above two control groups are treated in the same period as the preoperative irradiation group

3年生存率等を考慮して臨床的観点から検討すれば、約2週間に互り術前照射を行なう場合の総線量としては2000乃至3000radが適当なように思われた。そしてこの時間的線量分布(2000~3000rad/約14日)を組織学的観点から検討すれば、被照射癌実質にはX₂乃至X₃程度の組織学的変化が大部分の症例に於いて現われるので、この程度の変化を現わす照射方式が、上述の臨床的事項と照合して、適当であろうと思われた。

そこで、X₂に比し一段高度の組織学的変化(照射効果)であるX₃を目標に、照射効果としてX₃が現われ得るように術前照射の方法を計画した。この目的のため、1963年2月迄に手術された食道扁平上皮癌術前照射例の内のX₃例35例の照射線量(rad)と照射期間(日数)から、回帰直線を利用して、照射期間Tに対応したX₃を現わし得る総腫瘍線量の幾何平均的数値Dを、近似的にTの函数として求めた所、

$$D = 1300 \times T^{0.32}$$

なるFormula(1)を得た。

このFormula(1)を得る以前から、「照射期間を短縮した場合、術前照射の効果に早期手術の利点が加算され得るか、また果してどのような結果が得られるか」と言う実験的な意味もあり、術前照射をDose Time Relationshipの面から研究する一過程として、多少照射期間の短縮を計画していたのである。加之、長期に互り術前照射を行なった場合、全身状態の低下により手術不能となつ

Table 8 Comparative study on operative results based on Various methods of pre-operative irradiation (June, 1964)

	No. of cases	operative death	mortality
irradiated concentrated method (one dose more than 500 rad)	84	3	3.6%
protracted method (one dose less than 500 rad)	164	7	4.5%
non-irradiated	319	32	10.0%

たり、患者の経済的負担を増したりする欠点が見られることもあつたので、Formula(1)に従つて照射線量を決定し、照射期間の短縮を行なった。

この結果、1963年4月頃を界に、術前照射方法に変遷が見られ、約2週間に2000乃至3000radを単純分割照射する方法から、3乃至5日間に2000radを短期濃縮照射する方法へと照射方法の主流が移行して行つた。

この短期濃縮照射方法を採用するに当り、最も直接的に問題となる手術死亡率と共に、宿酔、穿孔等の副作用が懸念されたが、手術死亡率は殆んど従前と変わりなく(Table 8)、宿酔、穿孔等の副作用も特に多くはならなかつた。また各症例についての短期濃縮照射の適応については、本学放射線科と協議決定している。

2) 照射終了後手術迄の期間の長短による、組織学的効果の現われ方(X₃例率)の変動について—

いかなる現象を以つて照射効果を判定するかに応じて、適当な判定時期があることは周知の事実であり、X₃の組織学的変化を以つて照射効果を判定するには、判定時期として照射終了後何日目が適当であるかと言うことが問題となる。換言すれば、照射終了後何日目に切除固定された標本について組織学的照射効果(X₃分類)を判定するのが適当であるかと言うことが問題となる。

ここで、X₃とは照射による癌細胞の崩壊・消失が癌胞巢全体として多く見られる組織像を言うのであつて、必ずしも全癌細胞の破壊を意味しない。故に、照射により一度X₃の組織像が現われても、破壊を免れた癌細胞の増殖により、その後

の時間経過と共に X_3 の組織像は X_1 (照射による変化殆んどなし) の像に向つて変化して行く筈である。また照射効果が組織学的変化 X_3 として現われる迄に、照射終了後一定の時間経過を要するかもしれない。従つて、同一条件の照射を行なつた場合に於いても、照射終了後手術(切除標本固定)迄の期間の長短により X_3 例率に差違を生じ、組織学的変化 X_3 を以つて照射効果を判定するのに適当な時期に、照射終了後手術迄の期間が一致する時に X_3 例率は最高に達する筈である。そこで、照射終了後手術迄の期間別の X_3 例率(X_3 例の現われる率)を観察した。

3) 総腫瘍線量と組織学的効果(X_3 例率)との関係について—

X_3 を標識として組織学的に照射効果を判定するに際して適当な判定時期があり、この適当な時期に手術された例を対象に線量と効果(X_3 例率)との関係を観察すべきであるが、検討例数不足のため便宜上照射終了後1ヶ月以内に手術された例を対象に線量効果関係を観察した。かくすれば、線量に対応した X_3 例率は全般的に低率に偏する筈である。しかし終局的には照射期間10乃至19日の場合と、3乃至5日の場合の線量効果関係の比較が目的であるので、全般的に見られる同一傾向の偏りは最終段階に於いて相殺されると考えた。

結果的には、10乃至19日間に2512乃至3162rad(2818rad)を照射した時の X_3 例率($^{12}/_{28}=42.9$)と、3乃至5日間に2000rad照射した時の X_3 例率($^{17}/_{37}=43.6\%$)とが近似した。

故に、2週間前後に約2800radを照射した場合と3乃至5日間に2000rad照射した場合、食道扁平上皮癌に現われる効果を組織学的に X_3 を標識として判定すれば、殆んど等効果であると言える。またこの等効果的な関係を線量(rad)をD、照射期間(days)をTとして、

$$D = ET^n \quad (E, n: \text{constant})$$

なる Formula に書き表わせば、

$$D = 1460 \times T^{0.248} \dots \dots (2)$$

となる。

第5章 結 語

1) 1963年2月迄の食道扁平上皮癌術前照射例

の内、組織学的観点より照射効果を X_3 (全体として癌実質の崩壊・消失が多く見られる組織像)として認められた例—即ち X_3 例—の時間的線量分布を統計的に観察し、照射期間(日数)をT、総腫瘍線量(rad)をDとして、 $\log D$ の $\log T$ への回帰直線を求めた所、

$$D = 1300 \times T^{0.32} \dots \dots (1)$$

なる Formula (1)を得た。

2) Formula (1)は、照射期間に応じた X_3 の効果を現わし得る総腫瘍線量の幾何平均を、照射期間の函数として近似的に示すものであるので、その後、この Formula に従つて照射期間を短縮し、500radを4回或は700, 700, 600radの3回の照射により3乃至5日間に2000radを照射する短期濃縮照射法を採用した。

3) 照射終了後手術迄の期間の長短による X_3 例率(X_3 例の現われる率)の変動については、以下の如くである、

i) 照射期間10乃至19日、総線量2000以上2500rad未満の場合、照射終了後手術迄の期間の長短による X_3 例率の変動を特に認めることは出来なかつた。

ii) 照射期間10乃至19日、総線量2500以上3000rad以下の場合、照射終了後手術迄の期間1乃至3日の例に於いて X_3 例率は最高を示した。

iii) 照射期間3乃至5日、総線量2000radの場合、照射終了後手術迄の期間10乃至12日の例に於いて X_3 例率は最高を示した。

依つて、照射効果を組織学的観点から X_3 を標識として判定しようとするには、i) とii) より、10乃至19日間に2000乃至3000rad照射した場合は、照射終了後1乃至3日目頃に判定してもよいが、iii) より、3乃至5日間に2000rad照射した場合は、照射終了後10乃至12日目頃に判定時期を選ぶことが適当と思われる。

照射終了後手術迄の期間の長短による X_3 例率の変動は、組織学的変化と遠隔成績向上の程度との間の関係を検討するに際し、注意すべき事項である。

4) 照射終了後1ヶ月以内に切除された例について、腫瘍線量と X_3 例率(効果)の関係を観察

し、照射期間が10乃至19日の場合と、3乃至5日の場合の線量効果関係を比較した所、約2週間(10乃至19日)に2818rad (2512乃至3162rad)照射した場合の X_{37} 例率 $^{12}/_{28}=42.9\%$ と

3乃至5日間に2000rad照射した場合の X_{37} 例率 $^{17}/_{37}=43.6\%$

とが近似していた。

5) 4)より、約2週間に2818radを照射した場合と、約4日間に2000rad照射した場合とが、食道扁平上皮癌に等効果を与えるとし、照射期間に応じた線量(D)を、照射期間(T)の函数として Formula (1)と同形式に表わせば、

$$D=1460 \times T^{0.248} \dots \dots (2)$$

なる Formula (2)を得る。

謝辞：本研究に際し、御指導をいただきました千葉大学医学部中山恒明前教授佐藤博教授(第2外科) 箕弘毅教授(放射線科) 滝沢延次郎教授(病理学)に深く感謝致します。また、色々とお骨折り下さいました千葉大学医学部第2外科鍋谷博士を始め医局員の皆様に謝意を表します。尚本論文の要旨は第23回日本医学放射線学会総会に於いて発表した。

文 献

- 1) 中山, 箕他: 食道癌の術前照射(特に適応拡大2年生存率の諸問題) 日医放誌21巻4号: 435~436, 1961.
- 2) 箕他: 癌の術前照射, 放射線科の立場から, 外科治療8巻1号: 1~11, 1963.
- 3) 有水: 癌の術前照射(食道癌) 第23回日本医学放射線学会総会シンポジウム, 日医放誌, 24巻6号: 63~65, 1964.
- 4) 中山, 箕, 滝沢他: 消化器癌に対する術前照射特に食道並に胃癌の理論的根拠(会)日本外科学会雑誌, 61回8号: 1082, 1960.
- 5) 滝沢: 病理学から見た癌の治療の問題, 日本医事新報, No. 1928: 3~12, 1961.
- 6) 中山他: 癌の術前照射一特に食道癌について(会) 第19回日本医学放射線学会総会, 日医放誌20巻10号: 6123, 1960.
- 7) 柳沢他: 癌に対する術前照射の其後の検討(会) 日本外科学会雑誌63回12号: 1077~1079, 1962.
- 8) 柳沢他: 術前短期大量照射の研究(会) 第22回日本医学放射線学会総会, 日医放誌23巻4号: 438~439, 1963.
- 9) 中山他: 癌に対する術前照射の研究, 日医放誌23巻8号: 958~971, 1963.
- 10) 松崎: 癌に対する術前照射の実験的研究
マウス腹水肝癌MH 134尾部移植による所属リンパ節転移および生存日数に対する影響について, 日医放誌23巻5号: 609~640, 1963.
- 11) 伊藤: 下部食道噴門癌の手術成績並びに術前照射に関する臨床病理学的研究, 日本外科学会雑誌, 65回2号: 103~128, 1964.
- 12) 岩塚: 乳癌の術前照射に関する研究, 日本胸部外科学会雑誌12巻8号: 729~747, 1964.
- 13) 小林: 胸部上中部食道癌術前照射に関する研究特に2000~3000 r/10~14日照射例に就いて 日本胸部外科学会雑誌12巻7号: 1~53, 1964.
- 14) 牧野: 直腸癌の手術後と術前照射の研究, 日本消化器学会雑誌61巻12号: 139~163, 1964.
- 15) 大久保: 胃癌に対する術前照射の研究—多科側から見た治療成績を中心として—日医放誌24巻3号: 74~99, 1964.
- 16) Clifton E.E. Goodner T.T., Bronstein E.: Preoperative irradiation for Cancer of the esophagus Cancer 13: 37, 1960.
- 17) Henry B. Gregor and Henry B. Othersen: Total Esophagectomy and Esophagocoloplasty S.G.O. Vol. 115: 153~161, 1962.
- 18) 赤倉, 山下他: 食道癌噴門癌の術前照射, 日本癌学会22回総会記事 186~187, 1964.
- 19) 猪狩: 癌の術前照射(食道癌) 第23回日本医学放射線学会総会シンポジウム日医放誌24巻6号: 65~67, 1964.
- 20) 山下: 食道癌の術前照射, 第24回日本医学放射線学会総会.
- 21) 星野, 篠原他: 食道癌の術前照射日医放誌24巻6号: 281~282, 1964.
- 22) 浅川, 畑山: 悪性腫瘍に対する術前照射の効果, 日医放誌22巻4号: 320~326, 1962.
- 23) 浅川, 畑山: 悪性腫瘍に対する手術照射の効果(会) 日医放誌: 22巻8号954, 1962.
- 24) 星野他: 食道癌の術前照射, 臨床放射線9巻6号: 439~444, 1964.
- 25) Nahmmacher, F.: Die erweiterte Behandlung des Mammacarcinoms Strahlentherapie 30: 490~496, 1928.
- 26) Jüngling O.: Grundsätzliches zur Frage des Präoperativen Bestrahlung Strahlentherapie 51: 393, 1934.
- 27) Westermarck, N.: Result of combined surgical and radiological treatment of Cancer Mammæ at Radiumhemmet 1921~1923, Acta Radiol. 11: 1~32, 1930.
- 28) Oelzner W.: Frühergebnisse der Präoperativen Bestrahlung des Brustkrebs Strahlentherapie 87: 49, 1952.
- 29) Kohler, A.: 10 Jahre Präoperative Bestrahlung des Mamma Carcinom. Strahlentherapie, 88: 150, 1952.

- 30) M. Steingraber: Vorbestrahlung beim Mammakarzinom Zbl. Chir. 77: 1982~1988, 1952.
- 31) Leb A.: Die Indikationen, Technik und Die Resultate der Röntgenvorbestrahlung der malignant Tumoren Wien. Med. Wochenschr. 104: 835, 1954.
- 32) Strandqvist, M.: Studien über die Kummulative Wirkung der Röntgenstrahlen bei Fraktionierung Acta radiol. Supp. 55, 1944.
- 33) Cohen L.: Clinical Radiation Dosage II inter relation of Time, Area, and Therapeutic ratio Brit. J. Radiol. 22: 706~713, 1949.
- 34) Cohen L.: Estimation of Biological Dosage Factor in clinical Radiotherapy Brit. J. Cancer 5: 180~194, 1951.
- 35) Andrews, J.R.: The Dose-Time Relationship For the Cure of Squamous Cell Carcinoma Amer. J. Roentgenol. 65: 934~939, 1951.
- 36) Andrews, J.R. and Moody, J.M.: The Dose-Time Relationship in Radiotherapy Amer. J. Roentgenol. 75: 590~596, 1956.
- 37) 塚本他: 喉頭癌の至適線量について, 第19回日本医学放射線学会総会, 日医放誌20巻10号 2364, 1960.
- 38) 横山他: 胸部上中部食道癌に対する術前短期濃縮照射の検討, 第17回日本胸部外科学会総会.