

Title	癌に対する術前照射の研究
Author(s)	中山, 恒明; 柳沢, 文憲; 鍋谷, 欣市 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1963, 23(8), p. 958-971
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20386
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

癌に対する術前照射の研究

千葉大学医学部中山外科教室

中山恒明 柳沢文憲 鍋谷欣市
小林誠一郎 牧野耕治 小野寺美津雄
川名正直

(昭和38年8月8日受付)

A Research on Preoperative Irradiation for Carcinoma

By

Komei Nakayama M.D., Fuminori Yanagisawa M.D., Kin-ichi Nabeya M.D.,
Seiichiro Kobayashi M.D., Koji Makino M.D., Mitsuo Onodera M.D.
and Masanao Kawana M.D.

Nakayama Surgical Department Chiba Univ., Chiba, Japan

The only effective therapies for carcinoma are irradiation and surgical extirpation. Our purpose for preoperative irradiation is; (1) to make tumor operable which would have been too advanced and inoperable otherwise; (2) to reach a higher survival rate by preventing metastasis as well as dissemination of tumor cells. These are thought to be partly due to surgical contamination.

We have experimentally observed a marked influence of preoperative irradiation by ascites hepatoma (MH 134) implantation in tails of C₃H mice. The group of mice which were subjected to rentgen irradiation and amputation of tails demonstrated a definite prolongation of lives and inhibition of regional lymph node metastasis.

Clinically, 490 cases were analysed and the effect of preoperative irradiation were observed by; (1) endoscope; (2) decrease of isotope count of tumor; (3) degeneration of cancer cells; (4) survival rate and follow up results. We, thus, have concluded the most effective irradiation is 2000-3000 r. in relatively short time ending within a week before surgery. (Concentrated irradiation therapy) Tele 60Co has been employed for us in recnt 2 years with better results.

On the basis of histological effect to esophageal carcinoma we have developed a formula of the optimal dose-time relation as; $D=1300 r. \times T^{0.31}$

At present our routine prescription of preoperative irradiation is 2000 r. in 3-4 days for carcinoma of esophagus and stomach and 2000 r. in 1-2 days for breast and rectum. cases were treated with the concentrated irradiation as above up to the end of Feb. 1963. A marked degeneration of cancer cells was observed in most of cases.

I 緒言

II 基礎的研究

- 実験 1)リンパ節転移に対する影響について
 " 2)延命効果について
 " 3)移植率について

III 臨床的研究

A) 理論的根拠—効果判定の基準

- 1) 病理組織学的検査
 2) ³²Pによる検査
 3) その他の検査

B) 照射方法

- 1) 装置
 2) 照射野
 3) 照射線量, 照射期間
 4) 照射終了より手術までの期間

C) 研究成績

- 1) 術前照射症例
 2) 術前照射手術成績
 3) 術前照射遠隔成績

III 短期大量照射の研究

A) 線量期間相関

B) 照射方法

C) 病理組織学的効果

D) 照射障害と対策

E) 研究成績

IV 考案

V 結語

VI 文献

I. 緒言

我々は癌特に消化器癌の治療にあたり, その遠隔成績を向上するために, 術前照射の研究を行っている. 現在癌の治療法には各界から幾多の研究がなされ, 往年に比較すれば目ざましい進歩が認められるものの, 治療的の意味で確かに有効であると思われる方法は, 放射線療法¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾と手術⁷⁾⁸⁾⁹⁾による癌腫剔出の方法しかないと思われる. 外科的には我々もその手術死亡を少くするためとか, 遠隔成績¹⁰⁾¹¹⁾を良くするために, 今迄幾多の努力をつくり手術々式の工夫をして来た. そして最も手術死亡の高い胸部上中部食道癌に於てさえも, 500例に近い症例に手術を行い, 死亡率は7.8%と断然引き下げることに成功した. 特に最

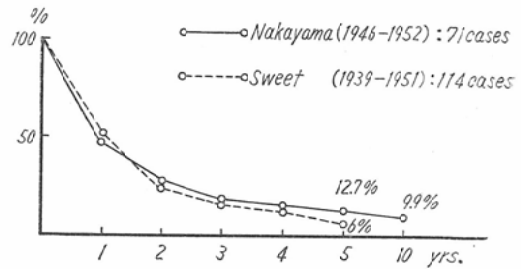


Fig. 1 Follow-up results of cancer of the upper and mid thoracic esophagus resected

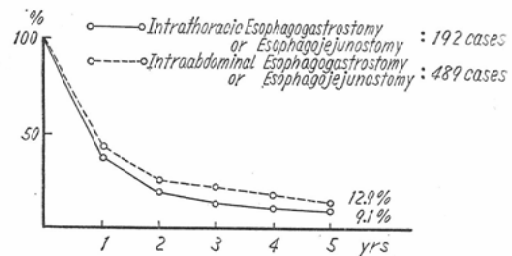


Fig. 2 Follow-up results of cancer of the lower esophagus and the cardiac end of the stomach resected

(A survey on those resected from Jan., 1946 to Dec., 1952)

近は3期に分割する手術を行つて以来, 141例中1例のみの手術死亡で, 死亡率はわずかに0.7%となつている. しかし乍らその遠隔成績の点に於ては, 5年遠隔で12.7%と決して満足すべき成績ではない(図1).

又下部食道噴門癌に於ても略同様の成績である(図2).

そこでこの遠隔成績を向上させるために我々はここ数年放射線と手術の合併療法を考えた. 以前にも報告¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾したが, 術前に放射線治療を受けた後, 外科的手術療法を行つた患者が, いずれも長期生存をしているという数例の経験事実と, 従来進行せる癌で不十分な手術が行われ, 術後放射線療法が行われた場合は, 一般に術後照射が行われない場合より早く死亡しているような傾向があつたので, 我々は術前照射の立場から研究を進めて来たわけである.

そしてこの研究を推進するために, 病理の滝沢

教授、放射線科の寛教授及び放医研の協力を得て、常に密接な連絡を行いその効果を検討して来た。

II. 基礎的研究—動物実験

癌に対する術前照射の効果は、もとより臨床的に5年遠隔成績をみなければいけないのであるが、そのためにはなお数年間を要するので、後述する臨床的研究と平行して動物による基礎的実験を行つて、その効果を検討してみた。

実験1) リンパ節転移に対する影響について

実験は最も移植率並びにリンパ節転移率の高いといわれる C₃H (♂) と DD (♀) を交配した F₁ (♂) マウスの尾部に、腹水肝癌 MH₁₃₄ を移植したものを使用した。

照射条件は

- 管電圧 200 K V P
- 管電流 20 mA
- 濾過板 0.3mmCu + 0.5mmAl
- 半価層 0.83mmCu
- 焦点皮膚間距離 40cm
- 皮膚線量 116r/分

とし、照射動物はいずれも金属製容器に収容し厚さ2mmの鉛板で遮蔽し、尾部のみを容器に作成した小孔より引出して固定照射した。この際の容器内の散乱線量は実測により照射野空中線量に過ぎない。

Table 1. The lymph node metastasis of MH₁₃₄ ascites hepatoma implanted in tails of C₃H mice

Date	No. Mice Used	Mice \bar{c} Meta.	Meta. Rate
4 th day	15	0	0%
7	15	3	20
10	15	7	46.6
14	14	12	85.7

先ず腹水肝癌尾部移植後のリンパ節転移の起こる時期を検討した。表1に示す如く4, 7, 10, 14日と日を追つて屠殺し、そけい部リンパ節、腹部大動脈分岐部リンパ節を剔出して連結切片を作製

Table 2. Experiment I: Influence of irradiation to lymph node metastasis

a) Groups amputated in an early stage (graft 2 wks. →sacrifice)

Exp. Groups	No. Mice Used	No. Mice \bar{c} Meta.	Meta. Rate
1) graft only	14	12	85.7%
2) graft 4 days →amputation	10	3	30.0
3) graft 4 days ↙ 500 r × 1 ↘ 2000 r × 1	10 10	7 4	70.0 40.0
4) graft 4 days ↙ 500 r × 1 ↘ 2000 r × 1 2 days → amput.	12 12	6 3	50.0 25.0

b) Groups amputated in a late stage (graft 2wks. →sacrifice)

1) graft only	14	12	85.7%
2) graft ¹⁰ days →amputation	10	10	100.0
3) graft ¹⁰ days ↙ 500 r × 1 ↘ 2000 r × 1	10 9	8 5	80.0 55.5
4) graft ¹⁰ days ↙ 500 r × 1 ↘ 2000 r × 1 2 days amput.	12 12	8 6	66.6 50.0

検鏡してみると、その転移率は14日後85.7%である。

そこで実験項目として、尾部移植後に切断(手術)、照射、照射後切断(術前照射)等の処置を加え、各群とも移植後14日目に屠殺してリンパ節転移率を検討することとし、これらの処置を移植後4日目に行う早期処置群(表2a.)と、10日目に行う晚期処置群(表2b.)に分けて比較実験した。

まとめ

1) 手術群

早期切断群は転移を減少せしめたが、晚期切断群では転移を助長する傾向があつた。

2) 照射群

腫瘍線量2000r 1回照射でかなりの転移抑制効果が認められ、特に早期照射群程効果は著しい。

3) 術前照射群

早期術前照射群で著明な転移の抑制がみられ、特に2000 r 1回術前照射群は最もすぐれた効果を示した。又晚期術前照射群でもかなりの抑制効果

Table 3. Experiment II : Survival rate of the mice with ascites hepatoma (MH 134) grafted on their tail (observation for 60 days

a) Groups amputated in an early stage

Exp. Groups	No. Mice Used	No. Mice Surviving	Surv. Rate
1) graft only	21	0	0%
2) graft 4 days → amputation	20	13	65.0
3) graft 4 days → 2000 r × 1	17	2	11.8
4) graft 4 days → 2000 r × 1 2 days → amput.	19	12	63.2

b) Groups amputated in a late stage

Exp. Groups	No. Mice Used	No. Mice Surviving	Surv. Rate
1) graft only	21	0	0%
2) graft 10 days → amputation	19	3	15.8
3) graft 10 days → 2000 r × 1	18	3	16.7
4) graft 10 days → 2000 r × 1 2 days → amput.	18	5	27.8

が認められ、殊に晩期手術群と比較すればその効果は著しいものがある。

実験2) 延命効果について

実験Iと同様にマウス尾部にMH₁₃₄を移植し実験項目も実験しと同様にし、早期処置群(表3a.)と晩期処置群(表3b.)に大別して60日間観察した。

まとめ

1) 対照群

移植のみの群は60日以内に全部死亡した。

2) 手術群

移植尾部即ち主病巣の早期切断は著明な延命効果を示した。

晩期切断でも若干の延命効果はある。

3) 照射群

照射のみでも若干の延命効果はあるが、早期でも晩期でも大差はなかつた。

4) 術前照射群

早期群では著明な延命効果を認めた。晩期群でも、切断、照射のみの群に比べるとかなりの延命効果がある。

Table 4. Experiment III : Influence of irradiation to Ehrlich ascites carcinoma

Exp. Groups	No. Mice Used	No. Deaths	Successing Graft Rate	Ascites Retention Period
graft without irradiation (control)	10	10	100%	7 days
1500 r × 1 1 day → graft	10	7	70	7—14
3000 r × 1 1 day → graft	10	3	30	14—21

実験3) 移植率について

DD系マウスを用い Ehrlich 腹水癌細胞を移植するのであるが、移植前に腹水癌マウスの腹部照射を行い、翌日この腹水を健常マウスの腹部に移植し30日間観察した(表4)。

まとめ

移植のみの対照対照群では移植率 100%で全部死亡した。照射後移植群では移植死亡率は低下し、腹水の貯溜も遅延する。その程度は1500r照射群よりも3000r照射群で著明であった。

動物実験の総まとめ

以上の3実験を検討してみると、術前照射は癌のリンパ節の転移を抑制防止し、延命効果を助けるとともに、移植を阻止する効果があり、特に或程度の大量照射でその作用は著しく、手術のみ又は照射のみに比べてはるかに優れた成績である。

II. 臨床的研究

A) 理論的根拠—効果判定の基準

術前照射の臨床的効果の判定は、勿論手術遠隔成績によるべきであるが、それ以前に手術剔出標本の病理組織学的検索は直接効果の判定に役立つ。照射及び手術前後の一般臨床検査は障害の有無を知るとともに、その対策決定に必須であり、又X線、内視鏡、³²Pによる検査等の特殊検査も常時行い検討している。

1) 病理組織学的検索

術前照射施行後の手術剔出標本の病理組織学的変化は、照射線量期間及び照射終了後より手術までの期間の長短によつて種々の段階がある。これらの変化を病理学滝沢教授の考えに基づいて次の如く分類し検索している。

a) 癌実質の分化度 D₁, D₂, D₃ (表5)

Table 5. Classification of carcinoma according to the maturity of carcinomatous parenchyma

Grade	Esophageal Carcinoma	Gastric Carcinoma	Breast Carcinoma
D ₁	differentiated squamous cell Ca.	adenocarcinoma	adenocarcinoma
D ₂	low differentiated cuboidal cell Ca.	Cuboidal cell Ca.	Cuboidal cell Ca.
D ₁	carcinoma simplex	carcinoma simplex	carcinoma simplex

Table 6. Histological classification of carcinoma according to the infiltration grade

Grade	Esophageal Carcinoma	Gastric Carcinoma	Breast Carcinoma
L ₁	submucous	submucous	within mammary gland
L ₂	intramural	intramural	fat tissues surrounding mammary gland
L ₃	extramural	subserosal or serosal	skin or muscles

Table 7. Histological changes in carcinomatous parenchyma following irradiation (Takizawa's Classification)

Grade of Morpholog. Changes	Nuclei	Protoplasm	Changes in Cancer Nests
X ₁	mitosis visible yet partially	degeneration visible yet partially	proliferation visible yet partially
X ₂	mitosis not recognized	degeneration visible diffusely	degenerated
X ₃	caryorrhexis	marked degeneration	destroyed or disappeared

Table 8. Histological Changes in Stroma Following Irradiation (Takizawa's Classification)

Grade	Connective Tissues	Regenerative Signs
S ₁	proliferative	present
S ₂	degenerative	recognized yet
S ₃	destructive	not recognized

- b) 癌の発育深度(組織学的) L₁, L₂, L₃ (表6)
- c) 放射線による癌実質の変化 X₁, X₂, X₃ (表

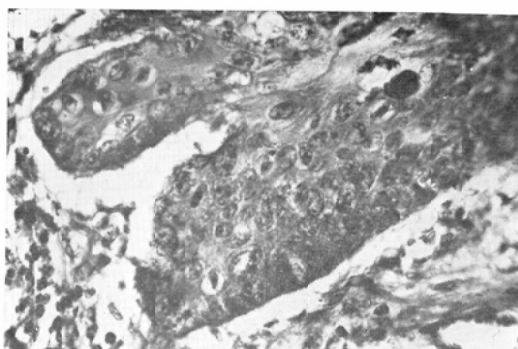


Fig. 3 Morphological classification of the post-irradiation changes in cancer cells (X₁)

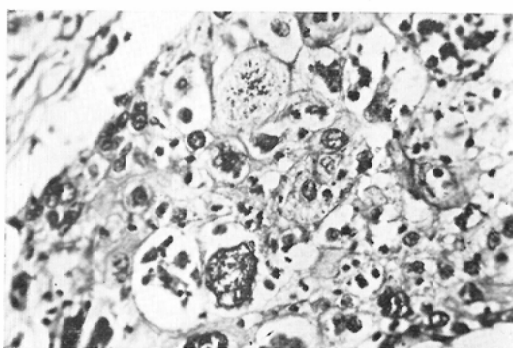


Fig. 4 Morphological classification of the post-irradiation changes in cancer cells (X₂)

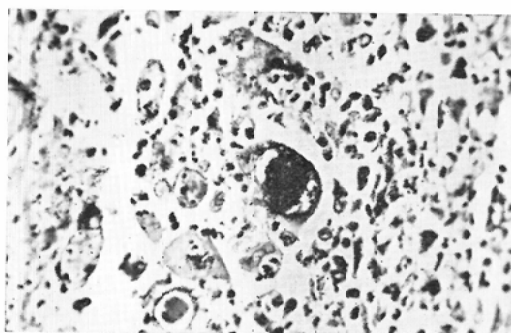


Fig. 5 Morphological classification of the post-irradiation changes in cancer cell (X₃)

7) d) 放射線による間質の変化 S₁, S₂, S₃ (表8) に分類し検索している。

図3, 4, 5は同一食道癌患者で胸部食道の略全長に及ぶ癌腫であつたため、術前照射の照射野を止むなく分割して照射し手術した症例の組織標

本で、夫々 X_1, X_2, X_3 の組織像が段階的に得られたものである。実際には主とし食道癌上半部に対し ^{60}Co 廻転照射で、病巣線量3000 r を13日間に照射し、照射終了後11日目に手術を行った症例である。

又術前照射前に癌病巣の試験切除を行ない、照射後の癌腫別出標本とその組織像を比較してみると、一般に前者では癌細胞が塩基性の原形質を有し、核に分裂像がみられるのが、後者では核の濃縮膨化がみられ分裂像が認め難くなつたり、癌細胞の崩壊が現われて来る。これらの変化は勿論癌細胞自身の放射線感受性によつて各種の段階はあると思うが、本分類はその変化を多数の症例について検索し簡略統一化した点に於て極めて便利である。又最近我々は術中開胸、開腹時にガーゼを挿入或は擦過することにより、術前術後の癌細胞の有無を検討し、照射による効果を追求中である。

2) ^{32}P による検査

^{32}P を用いる癌の早期診断についてはすでに屢々発表して来たが、我々は術前照射の研究に於ても之を照射前後に行つている。代表例として食道癌患者についてその方法を示す。 ^{32}P を 200~500 μC 筋注し、食道用小型GM管 Rate-Meter-Recorder を用いて各時期に於ける ^{32}P 摂取量の変化を測定してみると、図6の如く照射線量の増加と共にカウント比率は下降し曲線は扁平となる。

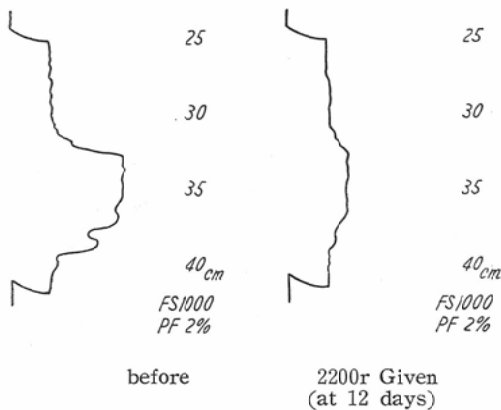


Fig. 6. An example of the progressive improvement shown in X-ray in the course of our preoperative irradiation therapy

之は癌細胞が変性壊死に陥り、生活代謝の低下を示すものである。

又別出標本のマクロオートラジオグラフを作成してみると、照射例と非照射例では黒化度の差が著明で、やはり照射例に於ける ^{32}P 摂取量の低下がみられる。

又 ^{32}P 分層の測定を行つてみると、術前照射例ではDNA, RNAが著明に減少して居る。これらの結果は照射による癌細胞生活力の減退を示すもので、我々の提唱している術前照射の方法が再発防止の着眼点となり得るものと考えられる。

3) その他の検査

X線では、特に食道癌の場合、鋸齒型、らせん型、漏斗型の3型に大別して観察しているが、一般に鋸齒型が最も速かに改善効果を示している。又陰影欠損の長さについての検討を行つている。例えば高度進行癌で陰影欠損9 cm以上の症例は、従来の非照射群では外来切除率が12.2%であつたが、術前照射によつて22.2%と向上し、更に非照射例では1年以上生存例が1例もなかつたのに、術前照射群では50%と向上して来た事実が得られている。目下これらの手術適応拡大についての検討をすすめている。

内視鏡では食道鏡、胃鏡、胃カメラ、直腸鏡等を用いて癌腫の性状変化を検討している。即ち腫瘍の部位、形態、浸潤範囲、粘膜下転移の有無、内径、可動性、出血性等を視察し、同時に天然色写真を撮影し、又出来るだけ試験切片を採取して組織学的検索の対象としている。一般に術前照射によつて癌腫の縮小、崩壊像が認められ、色調的には炎症性色調と壊死病巣の癒痕治癒傾向が認められる。

この他一般検査特に血液、血清電解質等についても、各時期に亘つて検索し、宿酔との関連性を検討している。

B) 照射方法

1) 装置

術前照射を始めた初期の頃は、千大放射線科の高圧X線の振り照射、固定篩照射か、気送式 ^{60}Co 固定照射を行つていた。

原則として食道癌では

高压X線振子照射

- 管電圧 210KV
- 濾過板 0.5mmCu + 1.0mmAl
- 半価層 1.0mmCu
- 焦点廻転中心間距離 50cm
- 廻転角度 300°

胃癌では

a) 高压X線固定照射

- 管電圧 200KV
- 濾過板 0.7mmCu + 0.5mmAu.
- 半価層 1.0mmCu
- 焦点皮膚間距離40cm
- 篩 厚さ2mmの鉛板

$$\text{篩率} = \left(\frac{\text{孔の面積}}{\text{全面積}} \right) 40\%$$

b) 気送式 ⁶⁰Co 固定照射

100C

線源皮膚間距離 25cm

を用い、その他もこれらの装置を用いていた。約2年前からは放医研及び千大放射線科の

廻転式 ⁶⁰Co 装置

2000C

線源病巣間距離 75cm

を用いて、廻転又は固定照射を用いている。

2) 照射野

照射野の決定は術前照射施行に際して極めて大きな意味を有するもの一つである。根治的照射と同様に、完全に転移を含めた癌病巣を照射¹⁶⁾することが理想的であるが、術前照射の場合は手術に支障を来たすような放射線障害の発現を顧慮せねばならない。即ち、照射野の大きさも或程度制限される場合がある。

従つて、かなり進展が予想される癌腫に対しては、手術的に最も転移率が高く、しかも廓清不十分になりがちな部位とか、どうしてもその部位の手術操作によつて癌細胞の撒布を来たし易いような部位を含めることに重点をおいている。従来の手術所見の統計的観察から、現在の原則的な照射野は図7の如く定めている。特に上中部食道癌では第1期手術として予め腹部リンパ節転移があれば廓清するので胸部のみの照射を行つている。

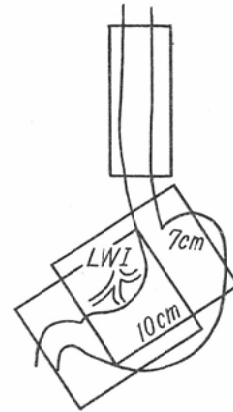


Fig. 7. Irradiation Field

Tele ⁶⁰Co System
Tumor Dose: 2000r
SSD : 75cm

- CA. of Upper & mid-thoracic esophagus
4 ~ 6 cm × 10 ~ 12 cm Rotation
- CA. of Lower esophagus & cardia
7 × 10 Stationary
- CA. of Stomach 7 × 10 "
- CA. of Rectum 7 × 10 "
- CA. of Breast } Breast 6 × 8 "
- } Axilla 7 × 10 (Tangential) Stationary

下部食道噴門癌、胃癌では最も転移率の高い小弯部の各リンパ節を含めた照射野をとつている。

3) 照射線量、照射期間

術前照射の至適線量決定は最も重要な問題である。対象が癌である以上、完全照射が理想的であるが、照射後の根治手術に支障を来たしてはならないので、自ら限度がある。その効果は単に総量をもつては表現されないで、常に照射期間との相関々係によつて示されるべきである。

1回の腫瘍線量 200 ~ 300r で、総線量 300r ~ 6000r まで各種の症例があるが、原則的には2000r ~ 3000r を10 ~ 14日間に照射して来た。この方法で癌細胞の変性像は腫瘍線量と略平行して進み、特に手術施行に際しては障害はみられなかつた。最近では短期大量照射として、食道癌、胃癌では2000r を3 ~ 4日間に、直腸癌、乳癌では2000r を1 ~ 2日間に照射すると云う方法を行つているが、その詳細は後述する。

4) 照射終了より手術までの期間

理想的には照射効果が最大で、手術に悪影響を及ぼす照射障害が最小であるという時期が好ましい。唯、術前照射が不完全照射である場合は、照射終了より手術までの期間¹⁷⁾¹⁸⁾は時間の推移と共に癌細胞の再増殖を考慮せねばならない。実際に5000r以上照射した症例でも1カ月以上経過すると、比較的新しい瘢痕内に癌細胞の増殖がみられるので、従来は照射終了翌日から大体1週間以内に手術を行って来た。最近の短期大量照射例では2~3日後から1週間位の間に手術を行っているが特に障害は認められないようである。

C) 研究成績

1) 術前照射症例

1962年12月までに術前照射症例は490例に達し(表9)、その中でも多いのは上中部食道癌、胃癌、下部食道噴門癌で、次で乳癌、直腸癌となっている。

Table 9. A survey on cases undergoing preoperative irradiation therapy at Nakayama's Surg. Dept., up to December, 1962

Disease	No. of Cases
carcinoma of the upper & mid-thoracic esophagus	161
carcinoma of the lower esophagus & the cardiac end of the stomach	120
carcinoma of the stomach	140
carcinoma of the rectum	21
carcinoma of the breast	41
others	7
TOTAL	490

1) 術前照射手術成績

一番危惧した術前照射によつて手術死亡が高まるかどうかの問題については、上中部食道癌、下部食道癌噴門癌、胃癌に於ても術前照射、非照射の死亡率に相違はなかつた(表10)。

即ち教室で工夫した術前照射は、第1の条件である手術が出来なくなるという事はなくその死亡率も決して上昇していない。

又我々の提唱している術前照射量の2000r~3000rがその後の経験でも最適であることは例え

Table 10. Operative results of carcinoma undergoing the preoperative irradiation therapy at Nakayama's Surg. Dept. (1958-1962)

Disease	Irradiated or Not	No. Cases	Op. Deaths	Op. Mort. Rate
Carcinoma of upper- & mid-thoracic esophagus	yes	161	7	4.4%
	no	55	3	5.4
carcinoma of lower esophagus & cardiac end of stomach	yes	120	4	3.3
	no	311	12	3.8
carcinoma of stomach	yes	140	2	1.4
	no	457	5	1.1

Table 11. Operative results of carcinoma of the upper and mid-thoracic esophagus undergoing the preoperative irradiation therapy at Nakayama's Surg. Dept. (A Comparative study for the total tumor dose given)

Total Tumor Dose	No. Cases	Op. Deaths	Op. Mort. Rate
less than 2000 r *	49	1	2.0%
2000-3000 r	70	1	1.4
more than 3000 r**	35	4	11.4
others#	7	1	14.5
Total	161	7	4.4

* smaller doses for poor risk

** larger doses as attempts

irradiated at other hospitals; therefore, irradiation factors were unknown or not uniform.

ば線量別にみた上中部食道癌の手術成績からみても、死亡率1.4%と最低である(表11)。2000r以下で死亡率のやゝ高いのは、患者側の全身状態の悪いことによる。3000r以上は放射線の影響によるもの、及び高度進行癌で放射線治療のみの方針だったものが、一般状態の改善に伴い手術方針に変更したもの等を含むためと思われる。又他院照射で死亡率の高いのは根治的照射まで行っているとか、連絡不十分のためと考えられる。

3) 術前照射遠隔成績

症例の最も多い上中部食道癌について、丸3年の遠隔成績をみると放射線のみでの3年治癒率は6.8%、手術のみでは21.7%、術前照射症例では44.4%と目ざましい成績を得ている(図8)。

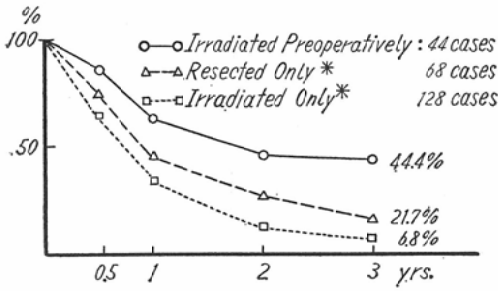


Fig. 8. Follow-up results of cancer of the upper- and mid-thoracic esophagus undergoing our preoperative irradiation therapy (A survey made in 1963)

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

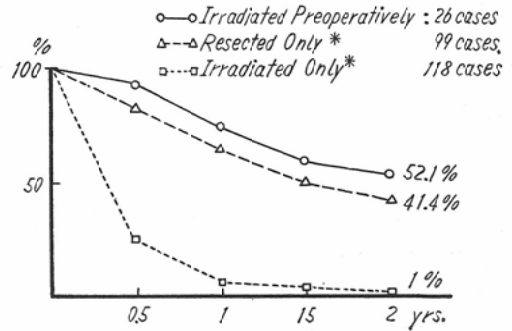


Fig. 10. Follow-up results of cancer of the stomach undergoing our preoperative irradiation therapy (A survey made in 1963)

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

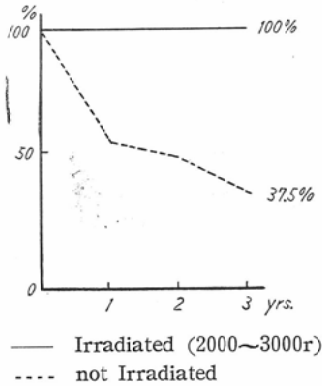


Fig. 9. Follow-up results of the upper- and mid-thoracic esophagus not accompanying lymph node metastasis

こゝで比較的早期の上中部食道癌について調査してみると、手術時リンパ節転移のない症例で非照射例の3年治癒率は37.5%であるが、2000~3000r 術前照射症例では100%と優れた成績である(図9)。

即ち術前照射を行うことにより局所の癌の完全治癒が期待出来るのである。

次に症例の多い胃癌についての遠隔成績ではまだ2年の治癒率であるが、姑息的手術症例では1%と殆んど死亡し、非照射手術例では41.4%とかなり高く、さらに2000~3000r 術前照射手術例では52.1%と10%以上の向上を示し、最も優れている(図10)。

III. 短期大量照射の研究

放射線照射の効果は照射総線量と照射期間によって決められるものであるが、我々は術前照射の立場から早期手術の原則を遂行し、又さらに一層の遠隔成績向上を目的として、術前短期大量照射への歩み¹⁹⁾を工夫した。近年目ざましい放射線治療装置の発展に伴い、深部量率が高まつて来たので、かゝる方法も可能となつた訳である。

A) 線量期間相関

我々は従来の至適線量決定のため、或は短期大量照射検討のために、種々の照射条件下で術前照射を行つて来たので、至適線量期間相関 (Optim-

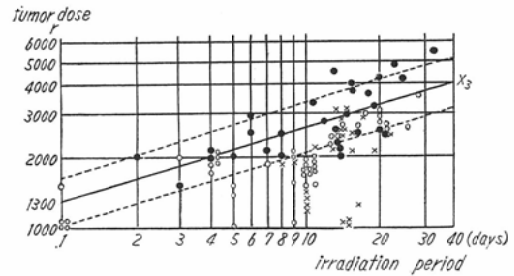


Fig. 11. Dose-Time Relationship in squamous cell carcinoma of the esophagus treated with preoperative irradiation

Morphological Change of Cancer Cells

X₁ : × X₂ : ○ X₃ : ●

The intervals between irradiation end and operation are within 10 days

al Dose-Time Relationship) を各癌について組織学的変化で表わそうと試みた。扁平上皮癌である食道癌について、縦軸に腫瘍線量の対数値を、横軸に照射日数の対数値をとり、照射終了後10日以内に手術した標本の癌細胞の変性 $X_1X_2X_3$ をプロットした (図11)。

ここで X_3 について照射日数に対する腫瘍線量の回帰線量を求めると実線の如くなり、60%の X_3 症例を含む巾は点線の如くなる。

D: X_3 を要する総線量

E: X_3 を要する1日換算線量

T: 照射日数

N: 恢復指数

$$D = E \times T^n \text{ は } D = 1300r \times T^{0.32}$$

となる関係数式を得た。このことは1300rを1日で照射した効果は、2000rを4日間に3000rを14日間に、4000rを40日間に照射した効果に相当することを示している。従来放射線の至適治療線量に関しては、扁平上皮癌の治療成績から Strand-

Table 12. Optimal Radiation Dose (for squamous cell carcinoma)

A) Judged from end-results

Strandqvist	(1945)	$D = 2850r \times T^{0.22}$
Andrews	(1951)	$D = 3200r \times T^{0.22}$
Cohen	(1952)	$D = 2000r \times T^{0.25}$
Yamashita	(1955)	$D = 2750r \times T^{0.23}$

B) Judged from histology (Preoperative irradiation therapy)

Nakayama	(1963)	$D = 1300r \times T^{0.32}$
----------	--------	-----------------------------

quist²⁰), Andrews²¹) Cohen²²⁾²³⁾²⁴), 山下²⁵)等が報告しているが、病理組織学的変化から術前照射に於ける X_3 を要する数式を出したのは、我々が初めてであつて、これにより照射計画は立てられる (表12)。目下他の癌についての数式も症例をふやして検討中である。

B) 照射方法

現在では殆ど2000cの廻転式 ^{60}Co 装置を用い、線源病集間距離75cm, 固定又は廻転照射を行つて

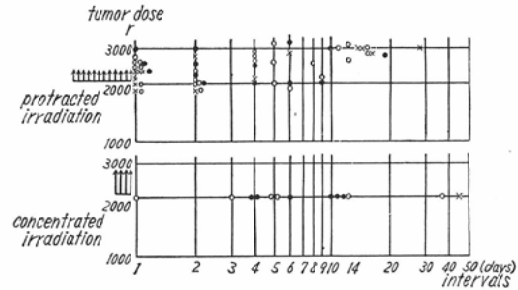


Fig. 12. Intervals between irradiation end and operation

Morphological of cancer cells

X_1 : × X_2 : ○ X_3 : ●

いる。

照射野は図7に述べた如くであるが、上中部食道癌では $5 \times 10 \text{ cm}^2$ 前後、下部食道噴門癌、胃癌では最もリンパ節転移の多い腹腔動脈根部を含めて $7 \times 10 \text{ cm}$ 前後、その他の癌でも略これに準じた照射野をとつている。

唯短期大量照射の場合はその照射野内に、いかなる重要臓器がどの程度に含まれて、いかなる障害を来すかについて特に厳密な照射計画を立て、検討している。

照射線量期間については、各種検討の結果食道癌、胃癌では腫瘍線量2000rを700r, 700r, 600rと3回に分割し、3~4日間に照射している。直腸癌では2000rを1000r, 1000rと2回に分割し2日間に照射し、乳癌では2000r1回を1日で照射する方法を原則としている。

照射終了後手術までの期間については、組織学的変化と放射線障害¹⁷⁾¹⁸⁾の面から検討中であるが、大体2~3日後から1週間位の間に手術を行っている。

癌細胞の変性像から、従来の照射法と短期大量照射法とを比較してみると、まだ症例は少いが後者では4日頃から X_3 になるようである (図12)。

C) 病理組織学的効果

放射線効果Xについての従来の照射法と短期大量照射法とを比較してみると、食道癌では (図13) 1000r1回照射で X_2 が100%, 2000r3~4回分割で X_2 50%, X_3 50%となり従来の2000~3000rに勝る傾向を示している。胃癌でも (図

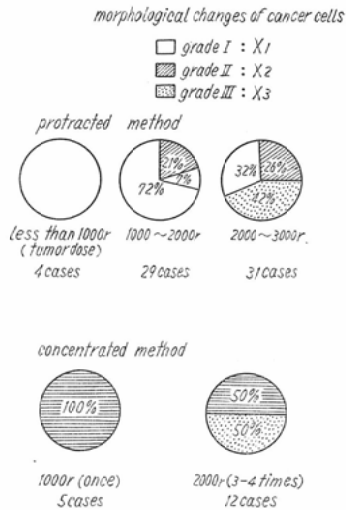


Fig. 13 Tumor dose and irradiation effects to histology (squamous cell carcinoma of the esophagus) operated within 2 weeks after Irradiation end

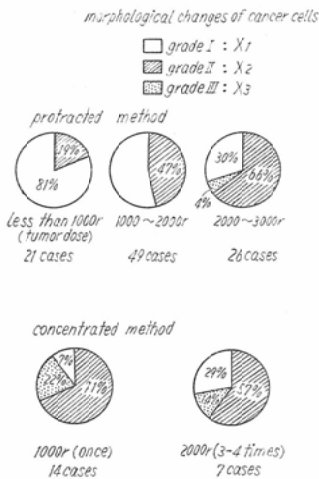


Fig. 14. Tumor dose and irradiation effects to histology (carcinoma of the stomach) Operated within 2 weeks after irradiation end

14) 1000 r 1 回照射又は2000 r 3~4 回分割照射で X₃ の所見が高率にみられ腺癌にもかなりの効果を示している。これらのことは、先に述べた線量期間を裏付けるもので、短期大量照射が従来の照射よりやゝ強力であることを示すものである。

又病理組織像からいつて術前照射の至適条件は、癌細胞の変性は強いが結締細胞の変性は軽

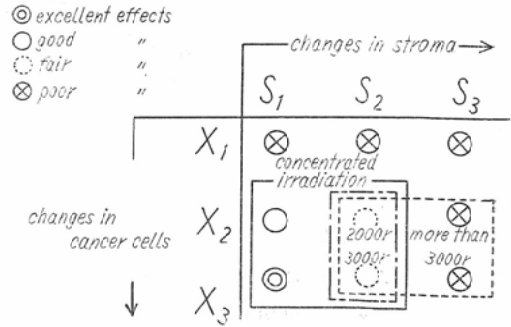


Fig. 15. Determination of the optimal irradiation factors on the basis of histology

度であること、即ち図15の X₃S₁ が理想的であつて、短期大量照射は略これに近い傾向を示している。

D) 照射障害と対策

術前照射の対象が癌患者で、然も低栄養状態にある消化器癌患者が大部分であるため、照射による障害の程度が手術並びに術後経過に如何なる影響を及ぼすかの問題²⁶⁾は極めて大切である。今短期大量照射に於ける宿酔の出現率を最近までの症例を加えた上部消化管癌即ち食道癌、胃癌について疾患部位別に比較してみると、胃癌が最も高率で64%、全体として60%である(表13)。

Table 13. Preoperative concentrated irradiation and radiation sickness (A survey according to disease)

Disease	No. of Cases	Symptomatic	Asymptomatic	Percentage of the Symptomatic
cerv. esoph. Ca.	4	1	3	25%
upper-& mid-thorac. esoph. Ca.	19	10	9	52
lower thorac. & cardiac Ca.	34	21	13	61
gastric Ca.	56	36	20	64
Total	113	68	45	60

又これを容積線量別に比較してみると、2Mg-r 以上ではかなり高率に宿酔がみられる(表14)。

又これらの宿酔を症状別に分析してみると、悪心、嘔吐、食思不振、疲労感等が主なものである(表15)。

Table 14. Preoperative concentrated irradiation and radiation (A survey according to integral dose)

I.D. (Mg-r)	No. of Cases	Symptomatic	Asymptomatic	Percentage of the symptomatic
0-1	20	8	12	40
1-2	41	21	20	51
2-3	29	21	8	72
more than 3	23	18	5	81
Total	113	68	45	60

Table 15. Preoperative concentrated irradiation and radiation and radiation sickness (A survey according to integral dose)

Symptoms	No. of Cases	Nausea	Vomiting	Anorexia	Emaciation	Fever	Dizziness
I.D. (Mg-r)							
0-1	20	2	0	0	2	0	2
1-2	41	10	4	4	5	1	2
2-3	29	10	7	11	8	3	0
more than 3	23	10	5	3	5	2	0
Total	113	32	16	18	20	6	4

	Abd. Pain	Perspiration	Total
0-1	1	1	8
1-2	0	0	26
2-3	0	0	39
more than 3	0	0	25
Total	1	1	98

しかしこれらの宿酔は一般に手術を不能にする程高度のものではなく、その対策についても検討中であるが、ブドウ糖の静注、輸血が最も効果的のように思われる。

一般血液検査を照射前に比較して、照射後、手術後と調べてみると、照射後一時的な球数、白血球数の減少の他は特に著変が認められない(表16)。

創傷治癒障害については、手術創面の癒着を特に遷延せしめないが、何らか何の原因で一旦哆開した場合には肉芽の産生が多少遷延する。この際よく観察してみると、色素沈着した皮膚表面よりも皮下組織の障害が強いようである。

Table 16. Laboratory examination following our preop. concentrated irradiation (A survey on 10 cases)

	Immed. After Preop. Irrad.	4th P.O. Day
Hemoglobin	unchanged	unchanged
R. B. C.	unchanged	unchanged
W. B. C.	mildly decreased	recovered
Leukocyte Index	unchanged	unchanged
Platelet Count	decreased	slightly recovered
Electrolytes	unchanged	unchanged

Table 17. Operative results of the concentrated preoperative irradiation method at Nakayama's Surg. Dept. (A survey in feb., 1963)

Disease	No. of Cases	Op. Deaths
carcinoma of upper-and mid-thoracic esophagus	22	0
carcinoma of lower esophagus cardiac end of stomach	31	0
carcinoma of stomach	14	0
carcinoma of rectum	7	0
others	25	0
Total	99	0

E) 研究成績

1963年2月までに99例に短期大量照射を行つてゐるが、手術死亡は1例も経験していない(表17)。又照射自体による障害で手術不能になり、或は術後経過中直接死亡の原因になつたものはない。しかし遠隔成績については未だ日が浅いので、今後更に追求めて発表したいと思う。

IV. 考案

癌に対する術前照射の目的は、緒言にも述べたように遠隔成績の向上をはかるものであるが、單に手術のみを行う場合より次の利点が考えられる。即ち、

1) Oelssner²⁷⁾, Leb²⁸⁾ 等によれば術前照射によつて癌細胞は弱体化し、又結締織の中に包埋された状態になり、腫瘍周辺部の小血管、リンパ管等は線維化するので術中の転移播種が防止される。

2) Randall²⁹⁾, Delarue³⁰⁾, Kerr³¹⁾, Walton²²⁾等によれば、癌の縮小限局化が得られ、しばしば手術不能癌も可能になり、手術侵襲も小さくすむことがある。

3) Heyman³³⁾, Morton³⁴⁾, Corscaden³⁵⁾, 若林³⁶⁾等はリンパ節転移に対してかなりの効果があることを認めているので、或程度の廓清の意味を持つてくる。しからは実際に術前照射を行うとして、手術と照射の比重については、その立場によつて多少異り、

1) Nahmmacher³⁷⁾, Jungling³⁸⁾等は、術前出来るだけ癌細胞を破壊しておいた方が再発はないであろうとの考えから、癌致死線量を与えるべきであると主張している。

2) しかし照射のみによる癌細胞の完全崩壊は癌の発生部位にもよるが極めて困難であり、又かゝる完全照射では手術がやり難くなつて来るので Kohler³⁹⁾, Leb²⁸⁾, 金田¹⁸⁾等は手術を前提としているのであるから、癌細胞の生活力を減退せしめる程度に行つて、術中癌細胞の転移播腫を防止すべきであると主張している。我々もこの考えをとるもので、高度の進行癌では現在如何なる治療法も悲観的であるが、早期癌では手術を主体とし、手術の困難性を高めることなく術前照射を行えば、治療成績の向上を期待出来ることは以上述べて来たところである。そして病理組織像よりみた術前照射至適線量の検討を推進し、その関係数式を作成した。これは放射線、外科、病理3者の緊密な協力なしには不可能なことで、我々が始めて求めたものと思う。

かつて術前照射は主として体表癌³³⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾⁴²⁾⁴³⁾⁴⁴⁾、浅在癌に試みられていたが、近年に至り放射線治療装置と手術手技の向上に伴つて次第にその分野も広くなり、新しい報告⁴⁵⁾⁴⁶⁾⁴⁷⁾⁴⁸⁾もみられるようになった。現在我国でも文部省研究班が組織され各分野からの研究が行われつゝある。

たしかに術前照射は術後照射にみられる癰痕、浮腫等による放射線感受性の低下、術後体力の消耗、創部の皮膚炎等の欠点がなく有利であるが、術前照射のみでは予知出来なかつた癌病巣の拡がり転移等を発見することもあるので、やはり術後

照射の必要性も生じて来る場合がある。そこで我々は癌の治療に当つて、大きな立場から癌の放射線外科学という部門の確立を望むもので、術前、術中、術後照射の研究を併せ行つてゐる。これらについては又別の機会に発表したいと思う。

V. 結語

癌の治療成績向上のために、術前照射を系統的に研究しているが、従来の照射法では2000 r ~ 3000 r 照射例が最も遠隔成績良好である。最近は病理組織学的に量時間関係数式を作成し、新しい短期大量術前照射を行つて、着々その成果を上げつゝある。広く御追試を希望して止まない。

終始御協力を戴いている本学病理学滝沢延次郎教授、放射線科寛弘毅教授他医局員一同、放射線医学総合研究所病院部田崎英生医務課長他医員一同に深く感謝する。

文 献

- 1) Smithers, D.W., Clarkson J.R., Strong J.A.: Roentgen treatment of cancer of esophagus, *Am. J. Roentgenol.*, 49: 606, 1943.—2) Paterson, R.: The treatment of malignant disease by radium and X-rays, Edward Arnold & Co., London, 1951.—3) Watson, T.A., Brown E.M.: X-ray therapy in carcinoma of esophagus, *J. thoracic Surg.*, 22: 216, 1952.—4) Buschke, F., Cantril S.T.: Results of supervoltage Roentgen therapy of esophageal carcinoma, *J. Thoracic Surg.*, 26: 105, 1953.—5) Clifton, E.E., Blansfield H.N.: Treatment of carcinoma of esophagus by radiation therapy and Surgery, 30: 748, 1953.—6) Buschke, F.: Surgical and radiological results in treatment of esophageal carcinoma, *Am. J. Roentgenol.*, 71: 9, 1954.—7) Garlock, J.H., Klein S.H.: The surgical treatment of carcinoma of the esophagus and cardia (An analysis of 457 cases). *Annals of Surg.*, 139: 19, 1954.—8) Ellis, F.H.: Treatment of carcinoma of the esophagus and cardia, *Proceedings of the staff meetings of the MAYO Clinic*, 35: 653, 1960.—9) B.T. Le Roux: An analysis of 700 cases of carcinoma of the hypopharynx, the esophagus, and the proximal stomach, *Thorax*, 16: 226, 1961.—10) 中山: 食道癌根治手術後5年生存例の検討, *手術*, 13: 406, 1959.—11) 松尾: 胃癌の胃切除後5年以上生存例の検討, *日外会誌*, 64: 306, 1963.—12) Nakayama, K.: Erfahrungen bei etwa 3000 Fällen von Ösophagus und Cardiacarcinom, *Langenbecks Arch. Klin. Chir.* 295: 81, 1960.—13) Nakayama, K.: Die präoperative Strahlbehandlung des Ösophagus

- krebses und ihre theoretische Grundlage, chirurg, 33 : 14, 1962. — 14) 中山他: 放射線療法と手術, 臨床放射線, 7 : 11, 1962. — 15) 柳沢他: 乳癌の術前照射について, 外科, 24 : 570, 1962. — 16) Berven, E.: Treatment and result in cancer of the breast, Am. J. Roentgenol., 62 : 320, 1949. — 17) Shapiro, M.P.: Radiotherapy in breast cancer, Brit. J. Radiol. 25 : 643, 1952. — 18) 金田: 癌の放射線治療としての前照射について, 日本臨床, 14 : 1482, 1956. — 19) Winz. H.: Die Einzelbestrahlung, Strahlentherapie, 58 : 521, 1937. — 20) Strandqvist, M.: Studien über die kummulative Wirkung der Röntgenstrahlen bei Fraktionierung, Acta radiol. Sapp. 55, 1944. — 21) Andrews, J.R.: Dose-time relationship for cure of squamous cell carcinoma, Am. J. Roentgenol., 65 : 934, 1951. — 22) Cohen, L.: Clinical radiation dosage, Brit. J. Radiol., 22 : 706, 1949. — 23) Cohen, L.: Estimation of biological dosage factors in clinical radiotherapy, Brit. J. Radiol., 24 : 180, 1951. — 24) Cohen, L.: Radiotherapy in breast cancer Time-dose relationship, Brit. J. Radiol., 25 : 636, 1952. — 25) 山下: 乳癌の手術後照射について, 癌の臨床, 1:129, 1955. — 26) Vaeth, J.M. et al.: Effect of intensive radiation on the human heart, Radiology, 76 : 755, 1961. — 27) Oelssner, W.: Frühergebnisse der Präoperativen Bestrahlung des Brustkrebses, Strahlenth., 87 : 49, 1952. — 28) Leb, A.: Die Indikationen, Technik und die Resultate der Röntgenvorbestrahlung der malignen Tumoren, Wien med. Wochenschr., 104 : 835, 1954. — 29) Randall, A.: Advantage of preoperative X-ray in kidney tumor in children, Ann. Surgery, 100 : 462, 1934. — 30) Delarue, N.C.: The problem of mammary carcinoma, Canad. M.A. J., 64 : 309, 1955. — 31) Kerr: The role of irradiation in the treatment of Wilm's tumor in children. Am. J. Roentgenol, 75 : 971, 1956. — 32) Walton. R.J. et al.: Tumors of the kidney and bladder, British Practice in Radiotherapy, 315, 1955. — 33) Heyman, J.: The so called Stockholm method and the results of treatment of uterine cancer at the Radium Hemmet, Acta radiol., 16 : 129, 1935. — 34) Morton, D.B.: The surgical treatment of cervical cancer; Wertheim operation; Pelvic lymphadenectomy. Am. J. Roentgenol., 57 : 685, 1947. — 35) Corscaden, J. A.: Gynecologic cancer, Williams and Wilkins, 271, 1956. — 36) 若林: 放射線間接作用の研究, 日本医事新報, 1579 : 3115, 1954. — 37) Nahmmacher, F.: Die erwartete Behandlung des Mammacarcinoma mit 5 Bildern aus dem Staatstitut für Röntgenologie und Radiologie in Leningrad. Strahlentherapie, 30 : 490, 1928. — 38) Jüngling, O.: Grundsätzliches zur Frage des präoperativen Bestrahlung, Strahlenth., 51:393, 1934. — 39) Kohler, A.: 10 Jahre präoperative Bestrahlung des Mammacarcinom, Strahlenth., 88 : 150, 1952. — 40) Martin, H.E, et al.: Cancer of the floor of the mouth, Surg. Gynec. & Obst., 71 : 347, 1940. — 41) Windeyer, B.W.: Malignant tumors of the upper jaw, Brit. J. Radiol., 16 : 362, 1943. — 42) Windeyer, B.W.: Malignant tumors of the upper jaw, Brit. J. Radiol., 17 : 18, 1944. — 43) Madlin, J. et al.: The surgical treatment of cancer of the buccal mucosa and lower gingiva, Am. J. Roentgenol., 73 : 620, 1955. — 44) Scherer, E. et al.: Beitrag zur Therapie der Zungen- und Wangenschleimhaut-Tumoren, Strahlenth., 101 : 47, 1956. — 45) Streams, M.W., Deddish, M.R., Ouan, S.H. Q.: Preoperative roentgen therapy for cancer of the rectum, Surg. Gynec. O Obst., 109 : 225, 1959. — 46) Gadjanski, B.J, ankovic, I.: Vorbestrahlung und Metastasierung bei Mammakarzinom, Strahlenth., 112 : 515, 1960. — 47) Cliffton, E.E., Goodner, T.T., Brohstein, E.: Preoperative irradiation for cancer of the esophagus, Cancer., 13 : 37, 1960. — 48) Muntean, E.: Die präoperative Röntgenbestrahlung des Mamma Karzinoms, George Thieme Verlag., 1961.