会長講演

胃癌術前照射

東京医科大学　牧野惟義

最近の診断学の進歩と共に，早期胃癌の発見頻度は急速に増加し，その遠隔成績も着々と向上しているが，進行胃癌の遠隔成績は決して満足すべきものではない．しかも胃癌症例の約90％は進行胃癌であり，これら大多数を占める進行胃癌に対する治療対策は極めて重要な問題である．癌に対しては，外科的療法，放射線療法，化学療法を組合わせたいわゆる合併療法が現在においては最も有効な治療対策であるとの観点から，わたくしは昭和42年より進行胃癌に対して術前照射を行なつており，その優秀性については機会あるたびに各学会において発表を重ね，皆様方のご批判を仰いできたが，すでに，満5年を経過したので，その治療成績を総括してのべてみたいと思う．

癌に対する術前照射の目的は，1．癌細胞の生活力の低下，2．癌組織の破壊縮小，3．手術による転移または撒布の防止，4．リンパ性転移の抑制，5．手術適応の拡大であるが，各癌に対して術前照射が試みられ良好な結果をえている．しかし，従来より胃癌に対する術前照射は効果が少なく，あまり期待が持てないというのが通念であつた．わたくしはこの原因の1つには照射線源及び照射計画に問題があつたのではないかと考えている．最近の放射線治療技術と装置の進歩は目覚しく，ベータートロン，テレコバルト，リニアック等の優秀な照射装置とシュミレーター，回転横断撮影装置等の計画装置の発達により深部病巣においても集中的に照射が可能となり，その治療成績が急速に上昇している．

したがつて，術前照射に際しては線源の選択および照射計には十分なる注意を払つた．まず，腫瘍の占居部位を把握し，照射位置を適確に決めることは最も重要なことであり，そのためにわたくしは，シュミレーター治療計画診断撮影法装置を用い，病巣の状態を観察，把握して，照射位置，方向および範囲を決めており，各体位の写真撮影を行ない，正確な位置，深さ，拡がり等を計測し，しかる後に最も適した線源を選択し照射を開始している．

線源としては，ベータートロン，テレコバルト及びリニアックを用いた．ベータートロンの場合，電子線の線量分布の関係で，8 cm深部において約80％の効果がえられるが，これ以上深くなると急激に効果が減弱してしまう．したがつて一般に行なわれているように仰臥位で上方より照射すると腹壁から8 cm以内に腫瘍を収めることが困難になつてくる．そこでわたくしは患者を腹臥位にして腹壁より，つまり下から上に向け照射をしている．こうすると，かなり太つた人でも胃体部かから幽門部にかけては腹壁に近接移動し，十分に8 cm以内に収めることが可能である．また，腹臥位になれば，呼吸性移動は抑制され胃内空気は穹窿部へ移動し電子線の散乱を防いで均等照射ができるようになり，非常に効果的である．この際わたくしは腹壁と照射筒の間に厚さ3 mmの Acryl 板を装着した．このために局所の皮膚は乏血状態となり，放射線が皮膚に及ぼす影響は抑制され，軽減されている．これに反して上部胃癌の場合には噴門部が固定され可動性がないため，8 cm以内にも収ることが困難である．そこで上部に発生した腫瘍にはテレコバルトあるいはリニアックを利用して照射をしている．

以上のようにして現在までに 241例に術前照射を施行しており，このうち 222例に対して手術を施行した．照射日数は，かなり長期にわたる症例が含まれているが，これは初期の頃1回 150rads とした症例およびテレコバルト照射例では1回 200rads しとたために長引いた症例で，現在では1回 400rads, 総線量は3000～4000rads を目標にしており照射期間も2週間前後となつている．

照射例の白血球数を検索すると，照射前4000以上で照射により3000以下に白血球減少をきたした症例は19%であり，80%以上の症例には著変を認めていない．これは綿密な照射計画によるものと考えられ，肝機能，血清酵素，電解質にも著変は認められず，また，いわゆる放射線宿酔以外には重篤な副作用は経験していない．糞便の潜血反応を検索してみると，出血が助長されたと思われる症例は 7.6%で，不変27.2%，出血が抑制されたものが65.2%となつており止血効果を認めている．また，胃液酸度の変動をみてみると酸度の上昇を認めたものは 6.4%，で残り93.6%は不変もしくは酸度の低下を認め，これは照射により正常胃腺が破壊により分泌機能の低下をきたしたものと考えている．

わたくしはレ線学的に照射効果を判定するのに次のごとき判定規準を作成し，この基準にしたがつて効果を判定した．すなわち，1．腫瘍隆起の縮小，消失，2．腫瘍辺縁の平坦化，3．Krater の縮小，4．腫瘍周囲粘膜の軟化，5．胃内腔の拡大であり，これらの各項目を検討し，著明に改善されたものを(卄)，変化ありを(＋)，変化なしを（－）とし，各症例について検索し，（卄）が1項目以上または（＋）が2項目以上あるものを有効例，(卄)がなく（＋）が1項目以下を不変例とした．その結果，有効例は91例70.5%，不変例38例29.5%であつた．

また，内視鏡学的に照射効果を判定するにも判定基準を設けて判定している．つまり，1．腫瘍自体の縮小，2．腫瘍辺縁の平坦化，3．潰瘍底の変化として（イ）出血消失の有無，（ロ）膿苔，壊死消失の有無，4．腫瘍自身および周囲粘膜の軟化の有無であり，判定の要領はレ線学的判定基準に準じて判定している．その結果，有効例は96例77.4%，不変例は28例22.6%となつており，レ線学的にも内視鏡学的にも70%以上の照射効果を認めている．しかしながら内視鏡学的に有効と認めた症例でも，腫瘍自体および腫瘍辺縁の変化が著明にみられる症例であつても，腫瘍周囲粘膜に軟化像が認められない症例および，潰瘍底の変化が比較的少ない症例においては切除不能例がみられており，したがつて内視鏡学的にはとくに腫瘍周囲粘膜の軟化の有無および潰瘍底の変化を充分検索することが最も重要なことだと考えている．

ボールマン分類にしたがつて照射群と非照射群を比較してみると，照射群ではボールマンⅠ型では66.7%，Ⅱ型では72.0%が共に治癒切除できており，残りは非治癒切除ながら切除し，切除不能例は認めない．非照射群ではⅠ型で20%の切除不能例を認めており，ボールマンⅢ型では照射群において77.6%が切除できているが，非照射群では67.1%の切除率であり治癒切除率をみても照射群38.2%に対し非照射群25.8%となつており12.4%の上昇を認めている．Ⅵ型では照射群，非照射群共に大差なく60%以上は切除不能であつた．これらのことからボールマンⅠ，Ⅱ型とⅢ型の一部は照射の適応であり，ボールマンⅥ型は適応外だといえる．Ⅲ型の一部というのは，大きさ，占居部位，深達度等の因子を考慮して適応を決めるべきだと考えている．

わたくしは，放射線照射による腫瘍細胞の変化を滝沢のX分類にしたがつて判定した．この場合，X_1 から X_3 迄が混在し判然としないものが多くみられたが，全作成標本から総合的にみて長も広い範囲を占めるXの変化で分類した．その結果，癌浸潤部のすべての個所で X_3 を示す症例はみられなかつた．そして線量の増加と共に X_2 症例が増加し，また X_2 の方が切除率は良好であつた．しかし，全例に X_2 の変化を望むとすれば総線量7000rads 以上の線量が必要であるという結果になつている．一方，X因子別に5年生存率の面からみてみると，3年を境として X_1 と X_2 両者は交錯し5年になると X_1 の群の方が明らかに生存率は向上している．このことからみると全例に X_2 を求めるような大線量は必要なく，また，術前照射の意味からみても，むしろ3000 rads 前後の比較的少ない線量で X_1 の変化をえれば術前照射の目的は十分達成されるものと考えている．

組織学的達度について進行胃癌の非照射群と比較してみると，照射群では s_0 が合計90例53.9%と過半数を占め，中でも m，sm とあたかも早期癌のごとき深達度を示した症例が出現したことと pm の増加が目だち，きわめて浅い深達度の時点で手術が行なわれているのに対して，非照射群では s_0 92例27.2%で約$^2/_3$は s_1 以上の深い深達度で手術されているわけであり，これらのことは胃癌の予後を十分示唆するものである．

次にCを主占居部位とした癌の食道に側壁内進展距離と同一症例における深達度との関係をみてみると，深達度と進展距離は密接な関係があり，癌浸潤が深くなればなるほど進展距離も長くなつている．非照射群では深達度 s_3 のとき進展距離が4cm以上に及ぶものが 1.4%みられているが，照射群では S_0 症例が増加し深達度が浅くなると同時に進展距離も短かくなつており，S_3 であつても進展距離3cm以上の症例は認められず，放射線が癌組織の深さと広がりに重大な影響を及ぼしている事がうかがわれる．

次に放射線が癌細胞におよぼす影響を電顕所見で検索してみると，ベータートロン2000rads 照射後の電顕所見では，核および核小体は肥大し，クロマチンは一般に

減少し，細胞質内にはやや大形の空胞形成を認め，糸粒体はその数が増しかつその基質の電子密度が非常に高くなつている．即一部に小器官の変化はあるがいちちじるしい変化を認めていない．4000rads 照射例の残存例の残存癌細胞の電顕像では，核はやや小さく核小体は目だたなくなり核基質が部分的に明るい．多数の糸粒体は類円形に大型化し基質は明るくなつて空胞化を示し，リボゾームの減少が強いようである．すなわち，この時期の癌細胞は代謝活動の減退が認められる．

このように放射線照射による胃癌細胞の各小器官の変化を観察してみると，糸粒体はまず膨化をきたし次で濃縮し基質の電子密度が高度となつてクリスタの消失が起つてくる．小胞体は徐々に拡張し内腔の拡大が著明となり核周囲間隙と連絡して空胞状を呈してくる．核小体は非照射例では核仁糸の発達が著明であるが，照射によつて発育および機能の低下をきたし濃縮化して休止の状態となつてくる．核は縮小し，核，細胞質比の減少をきたし，ライソゾームは細胞の変性が進むにつれて増加し，ゴルジー装置は発育が停止しついには破壊をきたす．このような照射による退行性変化を線量別に観察してみると，総線量2000rads 照射時では癌細胞の小器官における変化は著明ではないが，3000rads 照射時ではかなり強い退行性変化がみられており，これらの電顕所見からみても放射線照射による効果発現の線量は3000rads 前後と思われる．

放射線照射による癌の治癒過程についてわたくしは次のようにして理解している．癌巣を構成している個々の癌細胞の分化の程度の未熟なものほど放射線感受性が高い．そしてその一部は，自己融触し，一部はその際出現する反応細胞によつて処理され，処理されたあとは空隙として残存し，この空隙の周囲の結合組織の増殖によつて治癒してゆく．このような過程をたどり消失した癌細胞が結合織に置きかわつたことを証明することはむずかしく，長い間論議のあつたところである，わたくしはこの事実を証明するのに次のような方法を用い解決した．間質はいわゆる腫瘍間質と，健常胃組織からの偶然間質に分けることができ，これらの間質について pH 4.1 トルイジン青染色におけるメタクロマジーによつて検索すると，非照射の胃癌組織では，癌間質は明らかにメタクロマジー陽性を示し，これは癌間質内の酸性ムコ多糖体の存在を示している．それに反して偶然間質においては明らかにメタクロマジーは陰性の傾向を示しており，照射例では偶然間質は非照射例に比べればやや陽性を示しているが，癌細胞が変性，消失の状態にあつても腫瘍間質は偶然間質に比べ明らかに強い陽性を示している．これらの所見をまとめてみると，偶然間質と腫瘍間質との間には照射群，非照射群を問わず明らかな差が認められており，たとえそこに癌細胞の消失をみても，もともとは癌の存在していたことを明らかにすることができるわけである．

次に Waiting period の問題であるが，わたくしは照射による癌細胞の崩壊過程を照射の各時期に経時的に胃生検を行ない組織学的に観察してきたが，総線量4000 rads を境として差が認められ，4000rads 以下の群においては，照射終了後2週目頃より照射終了時よりも悪化する症例が目だつようになり，4000rads 以上では2～3週目においてもまだ放射線が効果的に作用し，有効例がかなりみられている．したがつて総線量4000rads 以下の症例では照射終了後なるべく早期に手術をすべきで，4000rads 以上照射例では2週間程度の待機期間をおくべきものと思われる．

手術を施行した 222例中，切除率は74.3%となつており，この切除率を本学の過去7年間における進行胃癌の非照射群と比較してみると 6.3%の上昇となつており，これはこのまま治癒切除率の向上 6.4%とほぼ一致している．また，治癒切除群に於ける5年生存率を比較してみると，照射群においては非照射群に比べ約6%の5年生存率の向上を認めている．

最後に現在までの成績を総合し，胃癌術前照射の適応と限界について述べると，照射に当つてはまずシュミレーターを用いて綿密な照射計画をすることが大切でこれより占居部位，深さ等を確認し，その結果最も適した線源を選択し，ベータートロンを用いる場合は腹臥位腹壁方向より照射をし，1回線量 400rads 総線量は3000～4000rads が望ましいと考えている．次にボールマン分類であるが，照射群のⅠ，Ⅱ型は全例切除できており，ボールマンⅢ型で約13%の治癒切除率の向上がみられているが，その大きさの面からみた場合，5年生存率の最大径の大部分が6㎝以下であつた．Ⅵ型においては切除の面からも5年生存率の面からも大差なく，したがつてボールマン分類による術前照射の適応はⅠ型，Ⅱ型と長径6㎝前後迄のⅢ型となるわけで，Ⅳ型は除外すべきである．

X分類については，治癒切除，非治癒切除共に X_2 の変化を示したものの方が切除率の向上がみられているが5年生存率についてみると，3年を境として両者は交錯し5年では X_1 の群の方が明らかに生存率の向上がえられている．このことは，全例に X_2 の変化を求める様な大線量は必要なく，X_1 の変化で充分であると考えている．

日消外会誌・6（4）：266～273，1973年

腹膜播種転移および肝転移は共に認めないことが必要であり，リンパ節転移は第2群までが適応である．深達度については5年生存例のすべてが s_2 までに止まっており，s_3 は照射による延命効果はある程度期待できるにしても非照射群と同様で遠隔成績の向上はあまり期待できない．したがって P_0 H_0 N_2 S_2, Stage Ⅲ までがその適応である．

組織型別に5年生存率をみてみると，非照射群の未分化型の癌は極度に低下しているが，照射群では逆に分化型よりも未分化型の癌の方が好成績をえており，術前生検により未分化の組織型では積極的に術前照射を施行すべきである．

次に Wating period であるが，現在のところ総線量4000 rads 以下では照射終了後比較的早期に，4000rads 以上では2週間程度の待機期間をおくべきであろうと考える．

以上，確定的なことは勿論いえないが，過去6年間の胃癌術前照射についていささかの知見を述べてきたが，5年生存率をみてみると，当初わたくしが期待したほどの遠隔成績は得られていず，この原因をふり返つてみると，和和42年術前照射を開始した当初，高度の進行胃癌に対し無差別に照射を行ない，その適応と限界を誤つた為と考えられ，今後胃癌術前照射の適応と限界を厳密に行なえばかならず満足すべき遠隔成績の向上がえられるものと確信している．また，適応外の症例においては，術中の開創照射，術後照射等を大いにとり入れ，その延命効果を計り進行胃癌治療成績の向上につとめたいと考えている次第である．