

# 食道癌に対する速中性子線術前合併療法の効果 —組織学的効果について—

千葉大学医学部第2外科教室 (指導: 佐藤 博教授)

石川 達雄

## HISTOLOGICAL EFFECT OF PREOPERATIVE COMBINED THERAPY WITH FAST NEUTRON FOR ESOPHAGEAL CANCER

Tatsuo ISHIKAWA

The Second Department of Surgery, Chiba University

食道癌に対する新たな術前合併療法として33例の食道癌症例に速中性子線による術前照射を行い、切除標本を病理組織学的に検索して速中性子線術前照射の組織学的効果を検討し次の結果を得た。速中性子線術前照射の組織学的効果は $Ef_2$ が45.3%、 $Ef_3$ が27.3%の症例に得られ従来の放射線による術前照射と比較してより高い効果が得られた。さらに原発巣の所見別に組織学的効果を検討し速中性子線は従来の放射線と較べてX線所見では鋸歯型、らせん型、ロート型の症例、病理組織学的所見では $a_2$ 、 $a_3$ 症例、組織学的分化度の高い症例にも有効であることが認められた。したがって速中性子線治療は食道癌に対する有用な治療法であると思われる。

索引用語: 食道癌, 術前照射, 速中性子線治療

### 第I章 緒言

食道癌の外科治療は1913年 Torek が胸部食道癌切除例の成功例を報告したことに始まる。わが国においては1913年に瀬尾・大沢らが食道癌についての宿題報告を行い、次いで中山<sup>1)</sup>、桂<sup>2)</sup>、赤倉<sup>3)</sup>が積極的に外科治療の研究を行ったことにより今日の食道外科の基盤がつくられた。さらに最近の成績では佐藤<sup>4)</sup>の報告にみられるように手術死亡率は5%前後の値になり今日では高齢者といえども比較的安全に手術が行われるようになってきている。

しかし、食道癌は進行した症例が多いために治療成績はなお悪く外科治療の5年生存率は15%前後となっている。このため教室では手術に伴う合併療法を開発し食道癌の治療成績向上に努めてきた。この代表的な治療法が中山<sup>5)</sup>による術前照射である。この術前照射は1958年に開発され手術適応の拡大、予後向上の面から効果的な治療法として多くの施設で行われてきた。現在、教室で主として行っている術前合併療法はこの術前照射法に化学療法および免疫療法を同時に併用する三者併用療法である。術前照射をさらに発展拡大した治療法といえるが、術前照射単独よりも高い効果が

得られている。

一方、近年、放射線治療にも著しい進歩が見られ1975年よりわが国において速中性子線治療の臨床トライアルが開始された。速中性子線は従来の放射線とは異なる放射線生物学的効果を持っており、従来の放射線に抵抗性であった悪性腫瘍の治療に効果が期待されている。

そこで、教室では1976年より食道癌の治療に速中性子線治療を導入した。切除例には術前照射、術後照射として行い、非切除例には根治照射として用いているが、このうち主として行っている治療法は速中性子線による術前合併療法である。これは現在教室で行っている食道癌の術前合併療法をさらに効果的な治療法とする目的によるものであるが、食道癌の術前合併療法に速中性子線治療を用いた報告は国内外を通じてみられない。

本論文では速中性子線治療を術前合併療法として行った食道癌症例の切除標本を病理組織学的に検討し食道癌に対する速中性子線治療の効果を明らかにした。

第II章 研究対象および治療法

第1節 研究対象および研究方法

研究対象は1977年12月より1981年12月までに千葉大学第2外科で切除手術を受けた食道癌症例のうち速中性子線による術前合併療法を行った33例である。この33例のうち15例は速中性子線治療のみで術前合併療法を行っており、他の18例はプレオマイシンや免疫療法剤を同時に併用した。これら33例の症例は同期間に千葉大学第2外科に入院した症例のなかから無作為に選択した症例である。

研究対象とした症例を表1、表2に示した。表1は速中性子線治療単独で術前合併療法を行った症例であり、表2は多剤を併用した症例である。占居部位はIuが2例、Imが26例、EiEaが5例であり、X線長径は4cmから14cmまでにおよび平均7.5cmとなっている。X線型ではらせん型が多く16例で次いで鋸歯型が10例である。

対照とした症例は1959年より1981年までに教室で<sup>60</sup>Co γ線により術前合併療法を行った症例のうち速中性子線治療例と同等の線量を多分割して照射した症例であり、照射単独例が39例、照射+多剤併用例が64例で合計103例である。これら103例の内訳は占居部位ではIuが13例、Imが72例、EiEaが18例となっており、X線長径では3cmから15cmにおよび平均7.7cmである。

病理組織学的検討は固定を10%ホルマリン液で行

表1 食道癌の速中性子線術前照射例 (I) 照射単独例

症例	X線所見			速中性子線治療		
№	年齢・性	部位	長さ	X線型	線量/回数/日数	TDF
1	49 男	Ei	8 <sup>cm</sup>	らせん型	990 <sup>7</sup> /9 <sup>回</sup> /21 <sup>日</sup>	6.2
2	49 女	Im	4	表在	780 / 6 / 12	5.1
3	52 男	Im	11	鋸歯	840 / 8 / 19	5.2
4	70 男	Im	6	口一ト	880 / 8 / 17	5.5
5	43 男	Im	6	らせん	990 / 9 / 17	6.3
6	61 男	Im	14	腫瘍	780 / 6 / 11	5.1
7	70 男	Iu	7.5	らせん	770 / 7 / 15	4.9
8	46 男	Im	5	鋸歯	990 / 9 / 19	6.3
9	52 男	Im	5.8	らせん	990 / 9 / 19	6.3
10	72 男	Iu	7.5	鋸歯	910 / 7 / 15	5.9
11	54 男	Im	8.5	腫瘍	N459/4 X1256/4 / 19	5.2
12	61 男	Im	8.5	らせん	N425/5 X1870/11 / 24	5.4
13	66 男	Im	6	らせん	N504/7 X1870/11 / 28	6.0
14	50 男	Ei	10	鋸歯	N504/7 X1870/11 / 27	6.0
15	78 男	Im	6.5	らせん	910 / 7 / 15	5.9

表2 食道癌の速中性子線術前照射例 (II) 照射+プレオマイシン・免疫療法併用例

症例	X線所見			速中性子線治療		併用療法	
№	年齢・性	部位	長さ	X線型	線量/回数/日数	TDF	プレオマイシン 免疫療法
1	67 女	Im	4.5	腫瘍	910 <sup>7</sup> /7 <sup>回</sup> /15 <sup>日</sup>	5.9	100 <sup>併</sup> (+)
2	67 男	Im	9	鋸歯	910 / 7 / 17	5.9	100 (+)
3	69 男	Im	8	鋸歯	910 / 7 / 15	5.9	100 (+)
4	63 男	Ea	9	らせん	910 / 7 / 17	5.9	115 (+)
5	70 男	Im	4	口一ト	910 / 7 / 15	5.9	100 (+)
6	70 男	Im	4	腫瘍	910 / 7 / 15	5.9	100 (+)
7	55 男	Im	9	らせん	910 / 7 / 15	5.9	100 (+)
8	75 男	Im	7	鋸歯	910 / 7 / 15	5.9	100 (-)
9	59 女	Im	6	鋸歯	910 / 7 / 15	5.9	100 (-)
10	63 男	Im	8.3	らせん	910 / 7 / 17	5.9	(-) (+)
11	69 男	Im	10	らせん	910 / 7 / 15	5.9	100 (-)
12	69 男	Im	7	らせん	910 / 7 / 15	5.9	100 (-)
13	68 男	Ei	8	鋸歯	910 / 7 / 18	5.9	110 (+)
14	70 男	Im	6	らせん	910 / 7 / 15	5.9	70 (-)
15	66 女	Im	8	鋸歯	910 / 7 / 15	5.9	100 (+)
16	50 男	Ei	6.5	らせん	910 / 7 / 17	5.9	105 (+)
17	62 男	Im	9	らせん	910 / 7 / 15	5.9	100 (+)
18	66 女	Im	9	らせん	910 / 7 / 17	5.9	100 (-)

い、染色はヘマトキシリン、エオジン染色およびアザン・マロリー染色、ワンギーソン染色を用いた。また症例によりPAS染色、鍍銀染色、ワイゲルトの弾性線維染色を用いた。

組織学的効果判定は食道疾患研究会による食道癌取り扱い規約に準じた。

すなわち、

1) 無効乃至やや有効(Ef<sub>1</sub>)：癌細胞に全く変性を認めないか、または多少の変性はあっても生残しえると判断される癌細胞が組織切片で癌の1/3を占める場合。

2) かなり有効(Ef<sub>2</sub>)：生残しえると判断される癌細胞が1/3以下を占めるに過ぎず、他は崩壊に傾いた癌細胞で占められる場合。

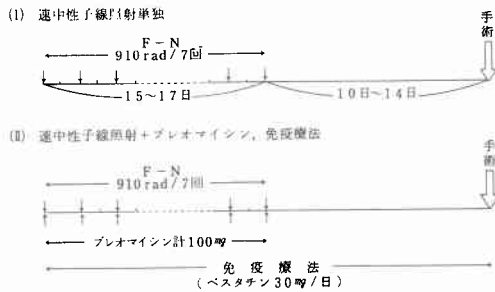
3) 著効(Ef<sub>3</sub>)：生残しえると判断される癌細胞が全く認められず、すべて崩壊に傾いた癌細胞のみで占められるか、癌の痕跡のみをみる場合。

である。

第2節 速中性子線治療法

速中性子線治療は放射線医学総合研究所のサイクロトロンによる速中性子線を用いた。この速中性子線は30MeVのエネルギーでありサイクロトロンにより加速された重陽子をペリリウムのターゲットに衝突させることにより得られる。ビームは垂直ビームであり照

表3 速中性子線治療による術前合併療法スケジュール



射は前後対向2門で行った。治療のスケジュールは表3に示したごとくでありTDF 60 (Time Dose and Fractionation Factor) に相当する910rad/7回/14~17日を照射する方法であるが、治療開始後初期の治療例では治療の安全性を重視しTDF 50前後とし、また一部の症例にはX線とのMixed Scheduleを用いた。速中性子線の線量は放射線生物学的效果比を3として計算した。

切除手術は治療終了後2週間後に行った。

多剤併用例ではプレオマイシンを照射と同時に併用し総量100mgを投与し免疫療法はクレスチンまたはベスタチンを治療開始時から手術前日まで投与した。

第III章 成績

第1節 速中性子線術前照射の組織学的効果

第1項 照射例の組織学的効果

速中性子線による術前照射例33例の組織学的効果を(表4)に示した。<sup>60</sup>Co γ線による照射例を比較して示したが、これら33例の組織学的効果はE<sub>f1</sub>が27.3%, E<sub>f2</sub> 45.4%であり、E<sub>f3</sub>が27.3%であった。この結果を対照例と比較すると<sup>60</sup>Co γ線治療はE<sub>f1</sub>が35.9%, E<sub>f2</sub> 47.6%であり、E<sub>f3</sub>が16.5%となっている。この結果は比較した両治療間の症例数に差があり統計学的な有意差を得るまでには至っていないが、速中性子線治療は<sup>60</sup>Co γ線治療と較べE<sub>f3</sub>の得られる割合が10.8%多くなっており、速中性子線治療の有効性が認められた。

第2項 合併療法別にみた組織学的効果

速中性子線治療による術前合併療法例33例は前述のごとく照射単独例と多剤併用例の2群に分類される。そこで、この治療法別に効果を検討した(表5)。

まず、術前照射単独として速中性子線治療を行った15例の組織学的効果をみるとE<sub>f3</sub>の割合は対照例と差がないが、E<sub>f2</sub>の割合は対照例の33.3%と較べて

表4 速中性子線術前照射と組織学的効果

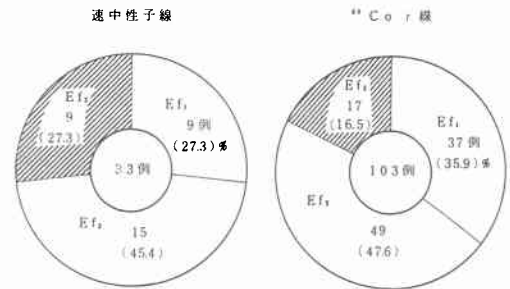


表5 合併療法別にみた組織学的効果

照射単独	術前照射法	組織学的効果		
		E <sub>f1</sub>	E <sub>f2</sub>	E <sub>f3</sub>
照射単独	速中性子線 15	6 (40.0)※	7 (46.7)	2 (13.3)
	<sup>60</sup> Co γ線 39	21 (53.9)	17 (33.3)	5 (12.8)
+BLM 免疫療法	速中性子線 18	3 (16.7)	8 (44.4)	7 (38.9)
	<sup>60</sup> Co γ線 64	16 (25.0)	36 (56.2)	12 (18.8)

46.7%となっており、速中性子線治療例の方が従来の放射線治療例と較べてE<sub>f2</sub>が多く得られる傾向が見られている。

さらに、照射にプレオマイシンや免疫療法を併用した治療例について速中性子線を用いた症例とγ線を用いた症例の組織学的効果を比較すると速中性子線治療を行った18例の効果はE<sub>f1</sub>が16.7%, E<sub>f2</sub>が44.4%, E<sub>f3</sub>が38.9%であり、一方γ線治療例64例の効果は、E<sub>f1</sub>が25.0%, E<sub>f2</sub>が56.2%, E<sub>f3</sub>が18.8%となっている。この比較でも両治療間に統計学的有意差を得るまでには至らないが、速中性子線治療では従来の放射線治療と較べてE<sub>f3</sub>が20%多く得られており、照射単独として速中性子線と<sup>60</sup>Co γ線の効果を比較した場合よりさらに一層速中性子線治療の有効性が認められている。

第2節 原発巣のX線学的所見と組織学的効果

食道癌における速中性子線治療の適応を明らかにするために、原発巣のX線学的所見と速中性子線治療の効果との関連について検討を行った。

第1項 X線型と効果

表6はX線型別の治療効果を比較検討した。表在型で速中性子線治療を行った症例の治療効果はE<sub>f1</sub>であり、γ線による治療を行った3例ではE<sub>f2</sub>が1例でE<sub>f3</sub>が2例であった。

表6 X線型と効果

X線型	速中性子線				<sup>60</sup> Co γ線			
	例数	Ef <sub>1</sub>	Ef <sub>2</sub>	Ef <sub>3</sub>	例数	Ef <sub>1</sub>	Ef <sub>2</sub>	Ef <sub>3</sub>
表在	1 (100)	1 (100)	0	0	3	0	1 (33.3)	2 (66.7)
鏡瘤	4	0	3 (75.0)	1 (25.0)	6	0	3 (50.0)	3 (50.0)
鏡面	10	3 (30.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	25	9 (36.0)	11 (44.0)	5 (20.0)
らせん	16	5 (31.3)	6 (37.4)	5 (31.3)	67	26 (38.8)	34 (50.8)	7 (10.4)
ポート	2	0	2 (100)	0	2	2 (100)	0	0

腫瘍型でも速中性子線治療の有用性は明らかではなく、速中性子線治療例ではEf<sub>2</sub>が75.0%、Ef<sub>3</sub>が25.0%であり、対照群ではEf<sub>2</sub>、Ef<sub>3</sub>がともに50%となっている。

鋸歯型になると速中性子線治療例の方がわずかの差ではあるが良い効果が得られており、γ線治療を行った25例の効果はEf<sub>2</sub> 44.0%、Ef<sub>3</sub> 20.0%であるが、速中性子線治療例ではEf<sub>2</sub> 40.0%、Ef<sub>3</sub> 30.0%となっている。

らせん型でも両治療間に同様の傾向が認められγ線治療例の効果がEf<sub>2</sub> 50.8%、Ef<sub>3</sub> 10.4%であり、一方、速中性子線治療例の効果はEf<sub>2</sub> 37.4%、Ef<sub>3</sub> 31.3%となっている。

ポート型は症例数がまだ少ないが、従来の放射線治療ではすべてEf<sub>1</sub>であったにもかかわらず速中性子線治療を行った1例はEf<sub>2</sub>が得られている。

第2項 X線長径と効果

X線長径は6 cm以下、6 cmから8 cm、8 cmを越える3段階に分け速中性子線治療例の効果と<sup>60</sup>Co γ線の効果を比較した(表7)。

対照としたγ線治療例ではEf<sub>2</sub>が得られる割合はいずれの長さにおいても47%前後の値であり、Ef<sub>3</sub>の割合は6 cm以下が25.0%、6 cm<l≤8 cmでは6.5%で、8 cm<lでは18.2%であった。すなわち、従来の放射線により術前照射の効果はX線長径とほとんど相関がみられていないが、6 cmを境にしてX線長径が長くなると治療効果が不良となる傾向が認められている。

一方、速中性子線治療による術前照射例では6 cm以下の症例のうちEf<sub>2</sub>が54.5%、Ef<sub>3</sub>が18.2%の症例に得られており、6 cm<l≤8 cmではEf<sub>2</sub>、Ef<sub>3</sub>がそれぞれ40.0%、30.0%であり、8 cm<lではEf<sub>3</sub>が41.7%、Ef<sub>2</sub>が33.3%であった。すなわち、速中性子線

表7 X線長径と効果

X線長径 cm	速中性子線				<sup>60</sup> Co γ線			
	例数	Ef <sub>1</sub>	Ef <sub>2</sub>	Ef <sub>3</sub>	例数	Ef <sub>1</sub>	Ef <sub>2</sub>	Ef <sub>3</sub>
l≤6	11	3 (27.3)	6 (54.5)	2 (18.2)	28	8 (28.6)	13 (46.4)	7 (25.0)
6<l≤8	10	3 (30.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	31	14 (45.2)	15 (48.3)	2 (6.5)
8<l	12	3 (25.0)	5 (41.7)	4 (33.3)	44	15 (34.1)	21 (47.7)	8 (18.2)

表8 壁深達度と効果

深達度	速中性子線				<sup>60</sup> Co γ線			
	例数	Ef <sub>1</sub>	Ef <sub>2</sub>	Ef <sub>3</sub>	例数	Ef <sub>1</sub>	Ef <sub>2</sub>	Ef <sub>3</sub>
a <sub>0</sub> a <sub>1</sub>	15	4 (26.7)	8 (53.3)	3 (20.0)	28	5 (17.9)	14 (50.0)	9 (32.1)
a <sub>2</sub> a <sub>3</sub>	18	5 (27.8)	7 (38.9)	6 (33.3)	75	32 (42.7)	35 (46.6)	8 (10.7)

治療例ではいずれのX線長径においてもほぼ一様な効果が得られている。

第3節 原発巣の病理組織学的所見と組織学的効果  
第1項 壁深達度と効果

原発巣の病理組織学的所見により外膜浸潤の程度を分類しa<sub>0</sub>a<sub>1</sub>、a<sub>2</sub>a<sub>3</sub>の2群に分けて速中性子線の効果を検討した(表8)。

速中性子線治療ではa<sub>0</sub>a<sub>1</sub>と判定した15例の効果はEf<sub>2</sub>が53.3%、Ef<sub>3</sub>が20.0%であり、a<sub>2</sub>a<sub>3</sub>と判定した症例ではEf<sub>2</sub>が38.9%、Ef<sub>3</sub>が33.3%であった。これを従来の放射線治療例と比較するとa<sub>0</sub>a<sub>1</sub>症例の<sup>60</sup>Co γ線による治療効果はEf<sub>2</sub>が50.0%、Ef<sub>3</sub>が32.1%であったが、a<sub>2</sub>a<sub>3</sub>の症例になるとEf<sub>2</sub>が46.6%、Ef<sub>3</sub>が10.7%と治療効果が不良となっている。

第2項 組織学的分化度と効果

原発巣の組織学的分化度と治療効果について表9に示した。術前照射例の切除標本について組織学的分化度を判定することは照射による組織像の変化のために判定がむづかしく、とりわけEf<sub>3</sub>の症例では組織像の変化が強くしばしば判定不能となる。そこでこの検討では切除標本の組織所見で分化度の判定が不可能な症例は治療前の生検所見を参考にして判定を行った。

従来の<sup>60</sup>Co γ線による治療例では低分化型扁平上皮癌に対する治療効果が最も良く低分化型の症例で

表9 組織学的分化度と効果

組織学的分化度	速中性子線						* Co <sub>60</sub> 線		
	例数	Ef <sub>1</sub>	Ef <sub>2</sub>	Ef <sub>3</sub>	例数	Ef <sub>1</sub>	Ef <sub>2</sub>	Ef <sub>3</sub>	
高分化	15	2 (13.3)	6 (40.0)	7 (46.7)	55	20 (36.4)	26 (47.2)	9 (16.4)	
中分化	12	4 (33.3)	6 (50.0)	2 (16.7)	35	13 (37.1)	17 (48.6)	5 (14.3)	
低分化	6	3 (50.0)	3 (50.0)	0	13	4 (30.8)	6 (46.1)	3 (23.1)	

は、Ef<sub>2</sub>が46.1%、Ef<sub>3</sub>が23.1%であった。中分化型と高分化型の症例に対する治療効果は両者間にはほとんど差が認められないが、中分化型の35例ではEf<sub>3</sub>が14.3%であるのに比し高分化型ではEf<sub>3</sub>が16.4%となっており、高分化型の方が治療効果がわずかに良くなっている。

一方、速中性子線治療例では高分化型の症例に対する治療効果が最も良く高分化型の症例のうちEf<sub>2</sub>が40.0%、Ef<sub>3</sub>が46.7%の症例に得られている。さらに中分化型と低分化型の症例ではEf<sub>2</sub>の割合は両者共50.0%であるが、中分化型ではEf<sub>3</sub>が16.7%の症例に得られ低分化型ではEf<sub>3</sub>が1例も得られていないことから中分化型の症例の方が高く得られる傾向が認められた。

#### 第IV章 考 察

食道癌の外科治療に放射線治療を併用した報告は、1948年 Watson<sup>6)</sup>の報告がみられ術前照射としての報告では、1960年 Clifton および Goodner<sup>7)</sup>の20例の報告がある。

本邦においては1951年に中山が開始した。中山は放射線科および病理学的教室との協力<sup>8)9)</sup>のもとに研究<sup>10)</sup>を進め術前照射を確立した。1964年には他の施設でも術前照射の報告が見られるようになり、赤倉、山下<sup>11)</sup>は中山に次いで術前照射の研究を行っている。

術前照射の目的は当然のことながら治療成績を向上させることにあるが、これまでに次の利点をもつことが報告されている。

すなわち、

- (1) 癌組織を破壊させる (Nahmmacher<sup>12)</sup>, Jüging<sup>13)</sup>)
- (2) 癌細胞の生活力を減退させる (Westermarck<sup>14)</sup>, Kohler<sup>15)</sup>)
- (3) リンパ管を破壊し転移を抑制する (Kohler, Leb<sup>16)</sup>)

(4) 局所再発を防止する (Kohler, Leb)

(5) 手術適応の拡大 (Randall<sup>17)</sup>)

などであり、中山<sup>10)</sup>は術前照射の理論的根拠として癌先進部の増殖抑制、手術時癌細胞の播腫着床防止、手術適応の拡大などを挙げている。

一方、教室の術前合併療法は前述のごとく中山<sup>9)</sup>の術前照射に始まり、当初は治療線量を1回200~300radとし総線量2000~3000radを照射する単純分割照射が行われていたが、1962年には総線量2000radを3日間で照射する短期間濃縮照射が主として行われている。この短期濃縮照射は治療期間が短かく、また術前照射としての目的が得られ、術前照射による合併症は単純分割照射と差がない、などの特徴を有しており術前照射の画期的な治療法<sup>18)</sup>として確立され用いられてきた。

さらに1968年にプレオマイシンが報告され、1975年には癌に対する免疫療法剤が開発された。そこで教室では1968年より術前合併療法として照射+多剤併用法を行っている。現在教室で主として行っている三者併用法はこの治療法を進展させた治療法であり、術前に放射線を3000rad/10回、プレオマイシンを100mg/10回、および免疫療法剤を同時に併用する方法である。

これらの術前合併療法の効果に関する報告<sup>19)20)</sup>では術前に照射単独で治療を行った症例と較べて照射+多剤併用例の方が優れた組織学的効果が認められている。さらに、この組織学的効果と予後についての報告では、効果と予後の間には相関が得られており、Ef<sub>3</sub>と判定された症例の5年生存率は42.7%、Ef<sub>2</sub>が32.6%、Ef<sub>1</sub>が19.7%となっている。術前合併療法は手術を前提とする治療であり高い組織学的効果を得ることが終局の目的では無いが、術前合併療法による組織学的効果が高い症例は結果的に予後が良好となっている。この結果には前述の術前照射の利点として挙げたいくつかの因子が関与しているのであろうが、術前合併療法においては高い効果を得る治療法が優れた合併療法といえよう。

そこで教室では1976年より食道癌の術前合併療法に速中性子線治療を導入し、より有効な術前合併療法の開発を行った。

速中性子線治療の報告は1948年、Stone, R.S<sup>21)</sup>により初めて報告されている。Stoneは1938年から1943年までに226例の患者に速中性子線治療を行った。18例の長期生存例を得ているが、治療後、晩期に発生した強い放射線皮膚障害のために速中性子線治療を中止して

いる。以来、速中性子線治療は中断されたが、この原因は速中性子線の放射線生物学的効果についての検討が不十分であったために耐容線量を越えた過大な線量が投入されたことによるものであった<sup>22)</sup>。わが国においては1975年に放射線医学総合研究所に医療用大型サイクロトロンが建設され速中性子線治療が本格的に開始された。この治療が開始するまでにはわが国でも速中性子線についての基礎的な研究がなされ、放射線医学総合研究所のVan de Graaf加速器による2MeV速中性子線を用いた放射線生物学的研究<sup>23)24)</sup>と一部の表在性腫瘍に対する臨床的検討<sup>25)</sup>がなされている。この基盤の上に臨床トライアルが開始された。

速中性子線は従来の放射線にくらべて飛程に沿って与えられるエネルギーが著しく高い高LET (Linear energy transfer) であり、次の様な放射線生物学的特徴をもっている。

(1) O.E.R. (Oxygen Enhancement Ratio) が低い<sup>26)27)</sup>。

(2) 照射された細胞の sublethal damage からの回復が遅い<sup>28)29)</sup>。

という放射線生物学的物徴を持っていることが報告されている。

速中性子線治療の治療成績についての報告はこれ迄に主として Hammersmith 病院、および M.D. Anderson が病院から報告されている。Catteral<sup>30)</sup>らは Hammersmith 病院での頭頸部癌に対する速中性子線治療の成績について従来の放射線による治療と比較して局所制禦率が12%高く得られたことを報告し、また Maor<sup>31)</sup>らは M.D. Anderson 病院で行った子宮頸癌に対する結果について局所制禦率は従来の放射線では65%であったが、速中性子線治療では81%であったと報告している。

わが国における速中性子線治療については恒元が報告<sup>32)</sup>している。骨肉腫、パネコースト肺癌、メラノーム等に対する有用性を報告しているが、速中性子線は組織に賦与するエネルギーがX線よりもはるかに大きい高LET放射線であることから治療は対象疾患を定めて行うべきであると指摘している。わが国においても速中性子線治療の評価が充分に行われていない現在、まず速中性子線治療の適応疾患を明確にし、次いでこれらの疾患の中で適応症例を明らかにしてゆくことが必要である。

食道癌に速中性子線治療を用いた報告は Peters<sup>33)</sup>ら、Eichhorn ら<sup>34)</sup>の報告がある。Peters らは18例の食

道癌に速中性子線治療による根治照射を行い局所制禦率は従来の放射線で33.3%、速中性子線治療では50%であったと報告している。Eichhorn らも11例の速中性子線治療例を報告し従来の放射線治療より局所制禦率が良いことを述べている。

本研究では食道癌における速中性子線治療の効果を切除標本について病理組織学的に検討した。その結果、食道癌における速中性子線治療の効果は従来の放射線と比較して  $E_f$  (著効) が10.8%多く得られ速中性子線治療の有用性が示されたが、一方、無効と判定された症例が27.3%を占めていた。したがって、これ迄の報告にもみられる様に速中性子線治療は従来の放射線治療より優れた治療法であることが明らかとなったが、さらに速中性子線治療の適応を検討することが临床上重要な課題と思われる。

また食道癌に対する術前合併療法として最も効果的な速中性子線治療法はプレオマイシンと免疫療法を併用する治療法であるという結果を得た。放射線とプレオマイシンの併用効果については相乗効果があると報告<sup>35)</sup>され、免疫療法は放射線治療の治癒過程に強く関与していることが報告<sup>36)</sup>されている。速中性子線治療にプレオマイシンや免疫療法を併用すると効果が増強されるということは同様に相乗作用、免疫動態などの関与が考えられ、今後は基礎的な研究も必要と思われる。

食道癌に対する速中性子線治療の適応については原発巣のX線学的ならびに病理組織学的所見から検討を行った。その結果、速中性子線治療は従来の放射線治療と比較してX線学的所見では鋸歯型、らせん型、ロート型に対してより有効でありX線長径の長い症例にも有用であることが認められた。また病理学的所見では深達度の深い症例にも効果を示し、さらに高分化型の症例にも有効であることが明らかとなった。

従来の放射線治療による術前照射の報告ではX線型と効果について植松<sup>37)</sup>、森田<sup>38)</sup>らの報告がある。植松はらせん型、ロート型に、森田は潰瘍を有する鋸歯型、およびらせん型、ロート型では術前照射の効果が低いと述べており、これらの報告は根治照射例についての報告<sup>39)40)</sup>とも同様の意見となっている。すなわち、従来の放射線治療ではらせん型、ロート型、さらには一部の鋸歯型の症例に対しては効果があまり期待できなかったが、速中性子線治療ではこれらの症例にも効果が得られており、これらの症例が速中性子線治療の適応といえよう。

またX線長径と効果についての報告をみると根治照射例の報告ではいずれの報告もX線長径が長くなると治療成績が不良になることが報告されており阿部<sup>39)</sup>は根治照射の適応限界は最大限8cmであると述べている。しかし、術前合併療法例についての報告ではX線長径と効果の相関はかならずしも明確ではない。森田は術前合併療法例の組織学的効果を検討しX線長径が10cm以上の症例ではE<sub>f3</sub>の得られる割合が少なくなるが10cm未満の症例間には治療効果に有意差がなく、照射効果にはX線長径以外の他の因子の方が重要に関与していることを指摘している。食道癌においては他の部位の癌とは異り表層を拡大進展する症例があり、これらの症例では深達度は比較的浅く照射効果もしばしば良好な結果になると思われる。今回の結果でもX線長径と効果の間に明瞭な相関が認められなかったのはこの食道癌の特性によるためと考えられるが、速中性子線治療では従来の放射線治療と比較してX線長径の長い症例にも効果を示す傾向が認められており今後は根治照射例での検討が期待される。

食道癌の病理組織学的所見と効果について磯野<sup>41)</sup>は従来の放射線による術前照射例での検討を報告し壁深達度と効果については深達度が深くなるにつれ照射効果が不良になることを述べている。今回の検討でも従来の放射線治療例ではa<sub>2</sub>a<sub>3</sub>症例の42%はE<sub>f1</sub>であったが速中性子線治療例ではa<sub>2</sub>a<sub>3</sub>症例に対してもa<sub>0</sub>a<sub>1</sub>と同じ結果が得られた。この理由はHypoxic cellの介在によることが考えられる。すなわち深達度が深くなるにつれてHypoxic cellの割合が増し従来の放射線では治療効果が不良となるが、O.E.R.の低い速中性子線ではHypoxic cellの割合に無関係に一樣に効果が示されa<sub>2</sub>a<sub>3</sub>症例でもa<sub>0</sub>a<sub>1</sub>症例と同様の効果が得られたものと思われる。

組織型と効果について大星<sup>42)43)</sup>の報告がある。いずれの報告も未分化な細胞の方が分化度の高い細胞より放射線感受性が高いと報告されている。本研究でも<sup>60</sup>Co γ線による治療効果は低分化型の症例の方が高分化型の症例より良好である結果が得られ諸家の報告と同様であったが、速中性子線治療ではむしろ逆に高分化型の症例に有効例が多く認められた。速中性子線の放射線生物学的研究は基礎的研究が多く臨床例についての報告は少ない。このうちBatterman<sup>44)</sup>は肺転移を速中性子線、または<sup>60</sup>Co γ線で治療し原発巣の組織学的分化度と両者の治療効果について報告している。その結果、速中性子線治療では<sup>60</sup>Co γ線よりも発

育が遅く、高分化型の腫瘍に効果が強く得られることを述べ本研究の結果と同様の結果が得られている。従来の放射線治療では分化度の高い腫瘍は放射線抵抗性癌とされ治療成績も不良であった。本研究により速中性子線の特徴の1つとして高分化型の腫瘍にも有効であることが示されたことは放射線治療成績向上のためにも重要なことと考える。

## 第V章 結 論

速中性子線治療で術前合併療法を行った食道癌33例と従来の放射線による対照例103例を病理組織学的に検討して両者の治療効果を比較し次の結論を得た。

(1) 速中性子線術前照射例33の組織学的効果はE<sub>f1</sub>が27.3%、E<sub>f3</sub>が45.4%、E<sub>f3</sub>が27.3%であり従来の放射線による術前照射の効果と比較して速中性子線治療は有効な治療法であることがわかった。

(2) 今日、最も効果的な術前合併療法は照射に化学療法および免疫療法を併用する方法であるが、この治療法に速中性子線を用いると従来の放射線を用いた効果より20%高くE<sub>f3</sub>が得られた。したがって、速中性子線治療に化学療法および免疫療法を併用する術前合併療法は新たな術前合併療法としてすぐれた治療法と考えられる。

(3) 速中性子線治療は従来の放射線と較べて原発巣のX線型では鋸歯型、らせん型、ロート型の症例に有効でありX線長径の長い症例にも有用であることが認められた。また原発巣の病理組織学的所見ではa<sub>2</sub>a<sub>3</sub>という壁深達度の深い症例、組織学的分化度の高い症例にも有効であることが明らかとなった。したがって食道癌における速中性子線治療は今後この適応を考慮して治療を行うことにより食道癌の治療成績向上に資するものと考えられる。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜った千葉大学医学部第2外科教室佐藤 博教授に深甚なる謝意を捧げる。研究に際し終始、御教示、御鞭達を戴きました千葉大学医学部第2外科磯野可一講師、小野田昌一講師、放射線医学総合研究所病院部恒元 博部長に深く感謝する。また、御協力いただいた千葉大学医学部第2外科病理研究室、内視鏡研究室、レントゲン研究室、ならびに放射線医学総合研究所の諸氏に感謝する。

## 文 献

- 1) 中山恒明：胸部食道全剝出術。日外会誌 51：310—315, 1950
- 2) 桂 重次：食道癌の手術適応と追求成績並びに術後愁訴及びその処理について。日胸外会誌 5：600—605, 1957

- 3) 赤倉一郎：食道癌手術の困難性について。日胸外会誌 8：602—610, 1960
- 4) 佐藤 博, 磯野可一, 植松貞夫ほか：遠隔成績からみた胸部食道癌手術々式の検討。外科治療 32：169—174, 1975
- 5) 中山恒明, 柳沢文憲, 加瀬貞治ほか：食道癌の術前照射。外科 22：325—328, 1960
- 6) Watson WL, Pool JL： Cancer of the cervical esophagus: Discussion of treatment. Surgery 23：893—905, 1948
- 7) Clifton EE, Goodner JJ, Bronstein E： Preoperative irradiation for cancer of the esophagus. Cancer 13：37—45, 1960
- 8) 篁 弘毅, 有水 昇, 大川治夫ほか：胸部上中部食道癌術前照射の研究。癌の臨 11：795—803, 1965
- 9) 滝沢延次郎：病理学からみた癌の治療の問題点。日医新報 1978：3—12, 1961
- 10) 中山恒明, 柳沢文憲, 鍋谷欣市ほか：癌に対する術前照射の研究。日医放線会誌 23：958—971, 1963
- 11) Akakura I, Nakamura Y, Kakegawa T： The combination treatment for carcinoma of the esophagus with the radical resection and the preoperative radiation. Keio J Med 14：145—160, 1965
- 12) Nahmacher F： Die erwartete Behandlung des Mammacarcinoma mit 5 Bildern aus dem staatstitut für Röntgennologie und Radiologie in Leningrad. Stralenterapie 30：490—496, 1928
- 13) Jüngling O： Grundsätzliches zur Frage des Präoperativen Bestrahlung. Strahlentheapie 51：393—416, 1934
- 14) Westermarck N： Result of combined surgical and radiological treatment mammae at radium-hemmet. Acta Radiologica 11：1—32, 1930
- 15) Köhler A： 10 Jahre präoperative Bestrahlung des Mammacarcinom. Strahlenterapie 88：150—162, 1952
- 16) Leb A： Die Indikation, Technik und Die Resultate der Röntgenvorbestrahlung der malignen Tumoren. Wien Med Wochenschr 104：835—839, 1954
- 17) Randall A： Advantage of preoperative X-ray in kidney tumor in children. Ann Surgery 100：462—475, 1934
- 18) 横山哲夫：胸部上中部食道癌に対する術前短期腫縮照射の研究。日外会誌 68：601—632, 1967
- 19) 磯野可一, 佐藤 博, 石川達雄ほか：癌治療における外科手術と放射線治療の協力, 食道癌。癌の臨 26：977—982, 1980
- 20) 佐藤 博：教室に於ける食道癌治療の歩み。日外会誌 83：809—812, 1982
- 21) Stone RS： Neutron therapy and specific ionization. Am J Roentgenol 56：771—785, 1948
- 22) Sheline GE： Effects of fast neutrons on human skin. Am J Roentgenol 111：31—41, 1971
- 23) 相沢 恒： $C_3H/He$  マウスの皮膚に及ぼす速中性子線およびX線の1回照射, 2分割照射の影響。日医放線会誌 33：602—616, 1973
- 24) 恒元 博, 安藤興一, 久津谷譲ほか： $CH/He$  マウス移植乳癌に対する2MeV中性子線, X線の1回照射および分割照射効果。日医放線会誌 85：1116—1123, 1975
- 25) 恒元 博：速中性子線による放射性抵抗性癌の治療。癌の臨 18：650—656, 1972
- 26) Hyodo-Taguchi Y, Etoh H, Egami N： RBF of fast neutrons for inhibition of hatchability in fish embryos irradiated at different developmental stages. Rad Res 53：385—391, 1973
- 27) Urano M, Koike S： Comparison of the effects of neutron and/or photon irradiation on spontaneous squamous cell in carcinoma in mice. Radiology 134：219—225, 1980
- 28) Ohara H： Biological effectiveness of the NIRS cyclotron produced neutron beams for radiotherapy on cultured mammalian cells. NIRS-M-32：145—155, 1979
- 29) Raynord U, 村松 晋, 丸山修司ほか：細胞に対する速中性子線の作用。癌の臨 23：297—300, 1977
- 30) Catterall H, Sutherland I, Bewley DK： First results of a randomized clinical trial of fast neutrons compared with X or gamma rays in treatment of advanced tumors of the head and neck. Brit Med J 21：653—656, 1975
- 31) Maor MH, Hassey DH, Fletcher GH： Fast neutron therapy for locally advanced head and neck tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 7：155—163, 1981
- 32) 恒元 博：速中性子線の臨床評価。日医放線会誌 42：823—847, 1982
- 33) Peters LJ, Hussey DH, Fletcher GH： Preliminary report of the MD Anderson-hospital/texas A & M variable energy cyclotron fast neutron therapy pilot study. Am J Roentgenol 132：637—642, 1979
- 34) Eichhorn HJ, Lessel A, Matschke, S： Comparison between neutron therapy and  $^{60}Co$  gamma ray therapy of bronchial, gastric and oesophagus carcinomata. Europ J Cancer 10：361—364, 1974
- 35) 高部吉庸, 寺島東洋三：エールリッヒ腹水腫瘍に対するX線とプレオマイシンの併用効果。癌の臨 22：134—137, 1976
- 36) 下里幸雄, 永井完治, 池内駿之ほか：腫瘍免疫と放



- 射線治療—その基礎—癌の臨床別冊. 癌・放射線療法 東京, 篠原出版, 1978
- 37) 植松貞夫, 佐藤 博, 竜 崇正ほか: 食道癌における術前合併療法前後の X 線学的所見と組織学的効果の検討. 臨放線 24: 451—456, 1979
- 38) 森田皓三, 小幡康範, 渡辺道子ほか: 食道癌に対する放射線治療効果と照射前後の食道所見との関係—食道癌術前照射例の検討—. 癌の臨 26: 6—13, 1980
- 39) 阿部光幸, 高橋正治, 小野山靖人ほか: 食道癌の放射線治療, 特にその根治的照射について. 日医放線会誌 31: 1264—1269, 1982
- 40) 御厨修一, 梅垣洋一郎, 瀬戸輝一ほか: 胸部食道癌の放射線治療. 日医放線会誌 36: 403—419, 1976
- 41) 磯野可一, 佐藤 博, 小野田昌一ほか: 予後からみた食道癌術前照射. 外科治療 30: 245—249, 1974
- 42) 大星章一: 放射線治療によるヒト癌組織の治癒過程—宿主反応の立場から—. 癌の臨 16: 651—657, 1970
- 43) Glücksman A: The response human tissues to radiation with special reference to differentiation. Br J Radiol 25: 38—48, 1952
- 44) Batterman JJ: Observations on pulmonary metastases in patients after single doses and multiple fractions of fast neutrons and cobalt-60 gamma rays. Europ J Cancer 17: 539—548, 1981
- 45) 食道疾患研究会: 食道癌取扱い規約. 東京, 金原出版, 1972
-