

■ REVIEW ARTICLE

悪性腫瘍の集学的療法のなかでの放射線療法の役割 —放射線病理学的観点から—

新部 英男

THE ROLE OF RADIATION THERAPY IN THE MULTIDISCIPLINARY TREATMENT OF PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS —RADIATION PATHOLOGICAL STAND POINT—

Hideo NIIBE

Abstract: Estimations suggest that about 60 % of all cancer patients will require some form of radiation therapy during their lifetime. Although 40 to 50 % of cancer patients in Europe and the United States receive radiation therapy, only about 20 % of patients with cancer in Japan undergo such treatment. This is largely due to the lack of understanding of the role of radiation therapy by many medical personnel in Japan, as well as to "radiation allergy" among many of the general population in Japan, a country that has been undergone atomic bombing. From our perspective as specialists in radiation therapy, the chronic shortage of radiation oncologist also poses a serious problem. Although there are approximately 700 hospitals throughout Japan where radiation therapy is available, no more than half this number of medical facilities have a full-time radiation oncologist. Perhaps the reason for this is that radiation therapy is perceived as unnecessary in Japan. However, it is absolutely essential. In our experience, the 5-year relative survival rate of patients with malignant tumors who have undergone radiation therapy in our clinic is 65 percent. Thus, radiation therapy has proven very useful in the treatment of malignant tumors. Moreover, better estimates of prognosis of cancer patients treated with radiation therapy are becoming possible. This article discusses the role of radiation therapy, from a radiation pathological perspective, in a multidisciplinary approach to treatment of cancer patients. I also emphasize the critical importance of training radiation oncologists who can function as part of multidisciplinary teams that care for patients with malignant tumors.

Key words: Radiation therapy, Radiation pathology, Radiation oncology, Radiation oncologist

放射線治療の必要性

がん患者さんの生涯をとうして放射線治療が必要とされる頻度は、60 %程度と推定されている。欧米では40～50 %に放射線治療が施行されているようであるが、わが国では20 %程度にとどまっている。これは放射線治療に対する医療関係者の理解の不足と国民全体にある原爆被曝国としての放射線アレルギーによるところが大きい。

一方、われわれ放射線治療側からみると、慢性

的な放射線腫瘍医の不足が深刻な問題である。全国に放射線治療施設は約700施設あるが、放射線治療をおこなっている常勤の放射線医の数も700人程度である。一見したところ、施設数と放射線医の数は一致するが、この中には、放射線診断を専門とする医師が含まれているし、大きい施設では10人以上の放射線腫瘍医が勤務しているので、常勤医のいない施設がいかにも多いかは理解できるであろう。放射線腫瘍医の望ましい数は、アメリカなど先進国の事情から判断すると、10万人あたり

2人程度と推定されるが、わが国の現状は、土器屋らの調査¹⁾では0.59人である。

悪性腫瘍の治療のなかで放射線治療はどの程度役にたっているのであろうか。群馬大学を例にとってのべてみる。群馬県の人口は約200万人である。群馬大学病院のベット数は665床で、放射線科のベット数は、RI病棟を含めて45床で、ほとんどすべてががん患者である。放射線科の新患登録数は4~500人/年で再治療を含めた患者数は約600人/年である。常勤で診療にあたっている放射線腫瘍医の数は約15名で、腫瘍に関係した診断は原則として当科で行っている。各臓器別に担当者をきめ、当該科とは原則として月1~2回のカンファレンスをもつか、プロトコールに従った治療を行っている。最近の新患1000人について、紹介科と紹介目的について調査してみると、80%までが学内からで、他院からの直接紹介は約20%であった。科別でみると外科系が70%、内科系が10%であった (Fig. 1)。紹介の目的が、根治療法であれ、姑息療法であれ放射線腫瘍医の立場から適切であると判断されたものが70%で、外科系からの患者では75%と高かった (Fig. 1)。外科系からの紹介患者では手術前に相談をうけているか、あるいはプロトコールに従った患者が大半をしめているが、内科からの患者は、化学療法に反応しないた

め放射線科へ紹介されたものが過半数となっていた。放射線腫瘍医の立場とすれば、まだまだ満足 of いく状態ではないが、年々、各科の放射線療法に対する理解が高まっていることは事実である。

当科の外来を放射線治療の目的で来院した悪性腫瘍患者が、5年後に生存していたのは42%である²⁾ (Fig. 2)。この中には老齢のため亡くなった患者や交通事故死した患者も含めてである。また、すでに全身転移をもっていた患者など対症療法として放射線治療を行った患者が、全体の30%強あるので、これらの症例を除いた相対5年生存率は65%となる²⁾。この成績には、手術療法や化学療法などを併用した症例も含まれてはいるが、放射線治療ががんの制御に役立っていることを理解していただけるであろう。また、当科では、放射線治療を開始する前に患者の予後の予測を行い4群にわけている。5年生存率の予測値が80%以上をA群、40%以上をB群、10%以上をC群とし、姑息療法群をD群としている。その結果はFig. 2の如くで、各群とも予測値の上限に近い値となり、予後予測することが可能であることを示唆している³⁾。なお、がん性疼痛や脳転移による意識障害など対症療法としての治療では、少なくとも80~90%の軽快率をえており、しかも、これらの患者の約7%は5年生存しているのである²⁾。予後の予測には、

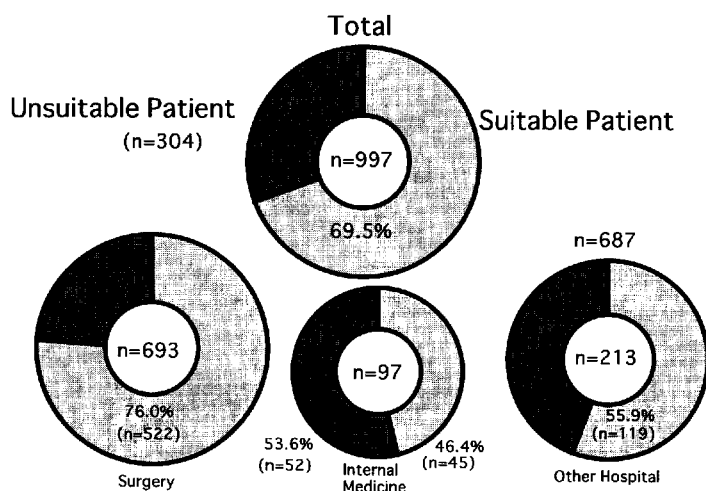


Fig. 1 Percent of Patients Suitable

病期、組織型、宿主状態など予後を左右する因子を可能な限り考慮し、過去の実績に照らして決定している。したがって客観性は乏しいが、再現性はあるものと考えている。なお、最も重視しているのは、腫瘍の発生部位と組織所見である⁴⁾。なお、Fig. 3は、集学療法として適切な時期に放射線科を紹介された患者 (suitable patients) と他の治療が放射線治療を考慮することなく施行された後に、放射線科を紹介された患者 (unsuitable patients) との予後予測の群別を示したものである。当然のことながら両群間には明らかな差異が認められ、真の意味での集学療法が望まれる。

ここでは、放射線病理学的視点に立って集学療法のなかでの放射線治療について記すことにする。

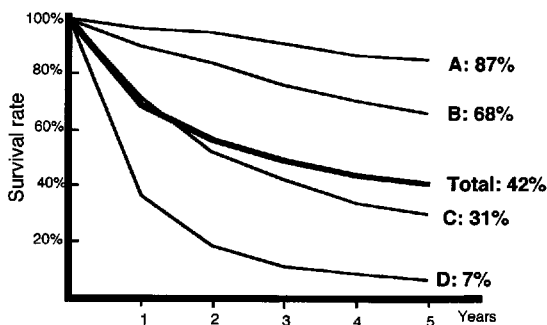


Fig. 2 Crude Survival in GUH

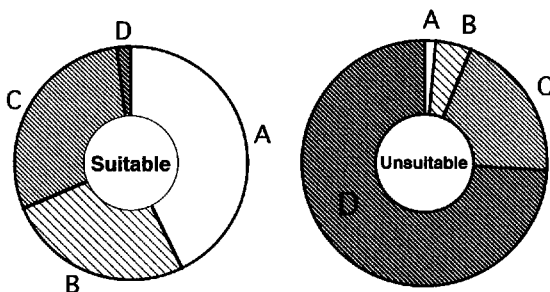


Fig. 3 The survival probability of the patients treated with radiation therapy (RT) at our clinic according to whether or not the patients was suitable for radiation therapy.

The probabilities of survival are classified into the following four groups by patient characteristic and disease: over 80 % at 5 years (A), 40-79 % (B), 10-39 % (C), and less than 10 % (palliation only) (D).

集学療法としての放射線単独療法

悪性腫瘍の治療是集学療法として行われることが望ましいとされているが、現実には手術療法あるいは放射線療法、ときには化学療法がそれぞれ単独療法として行われている場合も少なくない。他の療法のことを十分に考慮した結果、単独療法が選択されたならば、これもまた集学療法とよんでよいであろう。しかし、わが国で一般に行われている悪性腫瘍患者に対する説明と同意は、手術療法の諾否のみをとることが少なくない。手術療法が悪性腫瘍治療の第一選択となる腫瘍が多いことは事実であるが、このような場合を集学療法とよぶのは好ましくない。放射線療法を単独療法として施行する場合は、がんの制御が十分に可能であり、かつ、他の療法に比して機能温存などの点で優れている場合に限られる。すなわち、放射線単独療法は、手術療法や化学療法への十分な配慮が行われているし、患者さん自身も放射線療法に同意しなければ、治療はできないので、集学療法とよんでよいであろう。

放射線単独療法の適応であって、かつ、高率に治癒が望める疾患としては次のものをあげることができる。①腫瘍が小さいうちに発見される腫瘍：喉頭声門部癌が代表であり、舌癌、眼瞼・眼球の癌、皮膚癌などがある。最近注目されているものとしては肺癌健診で発見された早期肺癌⁵⁾とくに多発癌がある。また、早期食道癌で内視鏡的治療が及ばないsm癌などもこのグループに含まれるであろう⁶⁾。②放射線感受性が高く、しかもリンパ節を順次侵すが、比較的限局する傾向の強い腫瘍：I・II期Hodgkin病が代表格である。ジャーミノーマも脳・卵巣・睾丸・縦隔など何れから発症しても全身的に広がるのが遅く、このグループに含めることができる。ただし、容易に切除できる部位は診断を確定する意味も含めて手術療法を施行するのが原則である。③大きな腫瘍をもち、かつ、リンパ節転移があってもよい対象となる腫瘍：一般的には、大きすぎるために手術療法が不可能な腫瘍を放射線療法で根治を目指すのは、後述するごとく論理的には成り立たないことである。その例外的な癌が、子宮頸部癌と上咽頭癌である。

ただし、いずれも扁平上皮癌にかぎられる^{7,8)}。この2つの癌が共通していることは、喉頭癌や舌癌のように扁平上皮に由来するものではなく、元来、腺上皮の部位から発生することである。上咽頭癌では低分化型の扁平上皮癌が原則で、他の部位の扁平上皮癌とは異なり、ある時期には、リンパ上皮腫や移行上皮癌と分類されたこともある腫瘍で、放射線感受性も放射線反応性⁹⁾も高い¹⁰⁾。また、放射線感受性は、扁平上皮から発生したものよりも一般的に良好である。上咽頭や子宮頸部にも分化した扁平上皮癌の発生をみる¹¹⁾が、いずれも放射線感受性は良好とはいえない。しかし、幸いなことに上咽頭での高分化型扁平上皮癌の発生頻度は数%と低い。一方、子宮頸部の発生頻度は低くはないが、小線源療法で腫瘍には十分な線量が照射されるため、局所制御率が高くⅢ期症例でも70%の相対5年生存率がえられ治癒率の低下には大きな影響を与えていない¹²⁾。④手術療法が身体上の理由や患者の拒否で不可能な腫瘍：高齢者や心肺機能が低下している患者にも、しばしば放射線療法が選択される。肺癌や食道癌など深在性腫瘍が対象となることが多い。早期の症例が多くなるので、治癒の可能性はむしろ高くなっている¹²⁾。放射線療法を主体とした非切除非小細胞肺癌の5年生存率は、約10%であるが、扁平上皮癌だけでは、16%となっている¹³⁾。扁平上皮癌と腺癌の局所制御率ならびに2年生存率では差異はないが、その後、腺癌では遠隔転移のため失うのが多くなる。扁平上皮癌での無病2年生存者は、その後、ほとんど再発をすることなく長期生存する。扁平上皮癌には放射線治療が明らかに役にたったといえるが、腺癌とくに分化型では、腫瘍の自然史に依存している可能性が高い¹⁴⁾。

放射線治療は、他の治療法に比して安価であり、通院での治療も可能なことから、高齢者患者は益々増加することが予測される。

ところで、放射線療法はあくまでも局所療法であり、全身性疾患の性格の強い悪性腫瘍の治療では、化学療法など全身療法が併用されることが望ましいことになる。しかし、2つ以上の治療法を併用すると、癌の制御に対する効果を増強させることはできても、同時に正常組織への影響も増強

される危険性もあるため¹⁵⁾、併用療法が結果として利益をもたらすとはかぎらない。したがって、適切な集学療法を行うには、知恵が必要であると同時に勇気も必要である。いずれにせよ慎重でなくてはならない。

集学療法を必要とする腫瘍

1. 本質的に放射線感受性の低い腫瘍

①線維肉腫、骨肉腫、血管肉腫、平滑筋肉腫などの非上皮性腫瘍、②神経膠腫、髄膜腫などの脳腫瘍、には放射線感受性の低いものが多いが、比較的良性的な腫瘍が多く、増殖を抑制する程度の放射線治療でも延命が期待できる。かつて悪性腫瘍の代表格であった骨肉腫は、大量の放射線療法や化学療法の効果によって、5年生存率が50%程度に改善している¹⁶⁾。

本質的に放射線感受性が低く、生存期間も1~2年と臨床的悪性度も高い腫瘍は、決して多いものではない。臨床でしばしば経験する腫瘍は膠芽腫である。髄外転移がほとんどないが、髄膜播種や血管周囲に沿って浸潤するため、手術療法、化学療法との併用で強力に放射線治療を行っても治癒することは稀である。かりに長期生存したとしても脳壊死は避けられないのが現状である¹⁹⁾。長期生存例を経験すると、退形成性星細胞腫(anaplastic astrocytoma)を誤認したのではと疑われる程の疾患でもある。組織所見として、pseudopalisading (Fig. 4)を認めたら膠芽腫といえる²⁰⁾。ついで多いのは、悪性黒色腫である。口腔内や眼球に発症したものはさほど悪性ではなく、放射線感受性も決して低いものではない。眼球の悪性黒色腫の治療に陽子線治療を行い好成績をあげていることは周知の事実である²¹⁾。躯幹に発症したものの、放射線治療を工夫すれば制御可能であるが、手掌・足趾・爪下に発症したものは放射線に抵抗性であるとともに、遠隔転移をおこし易く扱い難い。その他の腫瘍はいずれも稀な疾患となるが、甲状腺の未分化癌(多型細胞型)(Fig. 5)、肺の巨細胞癌(大細胞癌の一亜型)(Fig. 6)、悪性中皮腫(Fig. 7)などがある。これらの腫瘍の組織所見の特徴は、いずれも核/細胞質比が大きく、多態性に富み、巨細胞をもつものが多く、核分裂

像が多いことである。浸潤性性格も強いために、胸膜に沿って播種したり、皮膚では炎症性の進展をしたりすることが多い。今日の段階では、予後はきわめて不良で数か月の運命といえる。

これら放射線抵抗性腫瘍は、分子レベルでの回復が大きく、すなわちDqが大きいので、1回線量を大としたり、高LET放射線や小線源を用いるのには意味があろう。また、照射中の増殖が急速に起こるので過分割照射を行うのもよいはずである。しかし、症例が少ないこともあって、いまだ評価に耐えるデータはない。他の方法としては、放射線感受性を高めるために種々の放射線増感剤も試みられているが、これまた決定的な薬剤がないのが現状である。著者らの経験では膠芽腫に対して用いた低酸素細胞増感剤であるミソニダゾールにわずかな改善傾向を認めたが、全国的な治験

の結果は薬剤の神経毒性のため、市販されるにはいたっていない。温熱感受性は、細胞周期、pH、酸素分圧などが放射線感受性の低い状態で逆になる傾向があるので、併用することで相乗効果が期待できるはずであるが、臨床では均一な高温領域をうることが難しいことなどから、大きな成果をあげるにはいたっていない。われわれは、患者の負担を軽くした低めの加温と小線源療法との同時併用をこころみているが、今後の成果に期待をよせている²²⁾。

なお、放射線感受性の高低と、照射後にみられるアポトーシスの頻度には強い相関があることがわかっており²³⁾、とくに、膠芽腫では、照射後のアポトーシスの発現頻度が極端に低いことが長谷川ら²⁴⁾の研究で明らかにされた (Fig. 8, Table 1)。

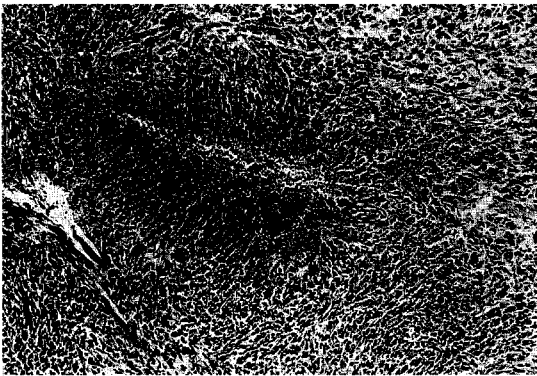


Fig. 4 Glioblastoma: pseudopalisading around micronecrosis

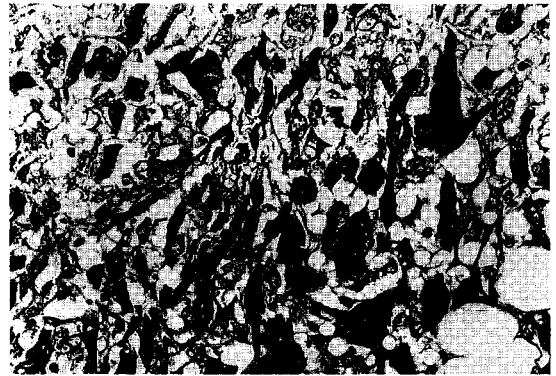


Fig. 6 Large cell carcinoma (giant cell type) of the lung

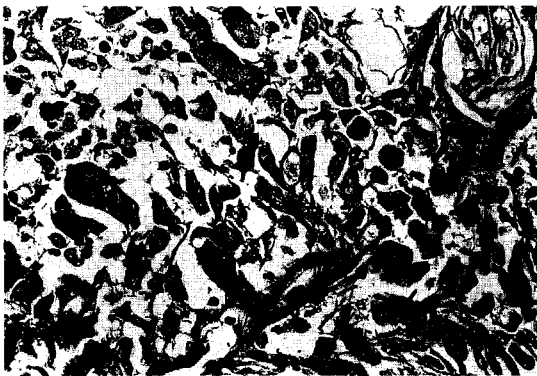


Fig. 5 Undifferentiated carcinoma of the thyroid gland

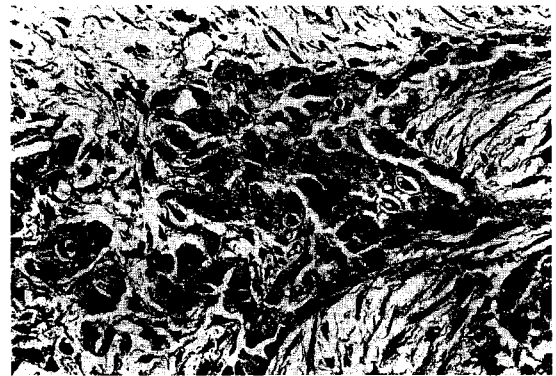


Fig. 7 Malignant mesothelioma of the pleura

2. 腫瘍環境による放射線感受性の修飾

腫瘍が大きくなると、腫瘍内の血流がわるくなり低酸素細胞が増加する。一本の毛細血管が養う腫瘍の範囲は150ミクロン程度であることによる²⁵⁾。そこで、腫瘍内の酸素分圧を高める工夫が種々試みられた。初期には、過酸化水素を動脈内注入する方法が行われたが、重篤な障害の発生で普及にはいたらなかった。わが国でやや普及したのが、95%酸素と5%炭酸ガスの混合ガス吸入療法であったが、大きな成果をあげるにはいなかった。世界的に試みられたのが、高圧酸素タンク療法である。Churchill-Davidsonら²⁶⁾が精力的に行い、わが国でも広く試みられた。腫瘍組織へ

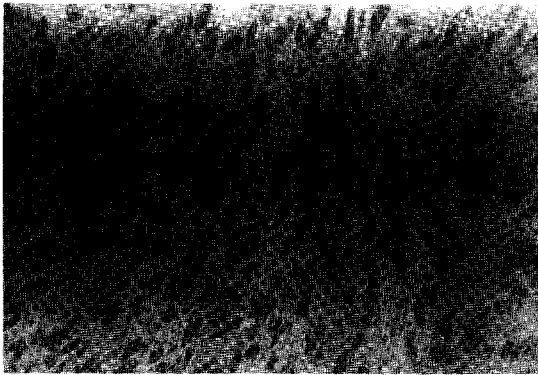


Fig. 8 Glioblastoma (TUNEL)

の効果の増強はみられたものの、正常組織への影響も増強され、今日ではほとんど行われなくなった。酸素効果を利用した放射線療法としては、低酸素細胞増感剤²⁷⁾があるが、いまだ薬剤の開発への努力が行われている状態で、臨床的成果は今後の問題である。現在、臨床で積極的にこころみられているのは、腫瘍組織の再酸素化をねらった分割照射法である²⁸⁾。再酸素化は一回線量が大きくなる程、起こり易くなる。その理由としては2つあげることができる。血管周囲の酸素分圧が高く増殖も旺盛な腫瘍細胞が死ぬことによって、同部位での酸素の消費が減ずるため、毛細血管から離れ酸素分圧の低かった細胞への酸素供給が増加することが一つである。他の一つは、死んだ細胞が吸収されると、毛細血管から離れていた細胞が、組織の収縮で毛細血管に接近することになるからである²⁹⁾。何れにせよ酸素下の細胞の死は、線量に依存するので1回線量は大きい方が効果的である。なお、死んだ細胞が吸収され元来の組織構築にもどるに要する日数は、腫瘍の組織型と線量によって異なるが、2日から7日である。換言すれば再酸素化を狙うならば、週3回法や週2回法が妥当なこともあるわけである。著者らは、マウス乳癌の実験ならびにヒト乳癌の術前照射症例の組織所見の検討に基づき、乳癌への分割法は^{30), 31)}、3 Gy×

Table 1 Radiosensitivity, Apoptosis, and Oncogenes

Tumors	Ependyoblastoma	Small cell ca	Large cell ca	Glioblastoma
Radiosensitivity	◎	○	X	X
Apoptosis (control)	△	△	X	X
Apoptosis (after rad.)	◎	○	X	X
p53 (control)	X	◎	◎	○
p53 (after rad.)	◎	◎	◎	○
p21(WAF1) (control)	X	X	ND	X
p21(WAF1) (after rad.)	◎	X	ND	X
Rb (control)	◎	X	ND	◎
Rb (after rad.)	◎	X	ND	◎
c-myc (control)	X	◎	◎	○
c-myc (after rad.)	X	◎	◎	○
bcl-2 (control)	X	◎	○	○
bcl-2 (after rad.)	△	◎	○	○

3/週を原則としている。胸壁再発腫瘍に対しては電子線で6 Gy×2/週、総線量30~36 Gyを照射している。各腫瘍について至適な照射間隔を知ることができることが効果的であるが、組織型のみでは無理がある。村田ら³²⁾はMRSを用いてマウス腫瘍での研究をこころみ、至適照射間隔を非侵襲的に推定することが可能であることを示唆している。今後の臨床応用に期待がかかる。

3. 巨大な腫瘍

放射線治療が最も苦手とするのは、腫瘍細胞数が多いことである。放射線照射で細胞を破壊するのは、あくまでも確率であるため細胞数が多くなると、それだけ照射線量も大としなければならなくなり、正常組織への影響が大きくなる。また腫瘍が大きいと照射範囲も大きくなるので、耐容線量は逆に小さくなるからである。さらに腫瘍あるいは癌細胞の中心部は壊死に陥り酸素分圧の低い腫瘍細胞の比率も高くなるからである (Fig. 9)。

非Hodgkinリンパ腫や精上皮腫のごとく放射線感受性が極めて高い場合を除いて、通常の悪性腫瘍では、治癒を目指すには腫瘍の大きさに限界があるわけである。治療で容易に制御できる腫瘍細胞数は、 $1\sim 2\times 10^9$ のオーダー (1~2 cm径程度) である。Fig. 10には、時間経過と腫瘍細胞の増加の状態をしめたが、われわれが臨床で発見する腫瘍はすでに億の単位の細胞から構成されているのである。大きな腫瘍に対しては手術療法以外には対処ができず、また、全身に散布して可能性

のある微小転移巣に対しては、薬物療法に委ねねばならない。この中間にあたる細胞量が放射線治療のよい適応となるのである。扁平上皮癌を例にとると、根治療法としては60 Gy以上が必要であるし、術後照射や腫瘍周囲の治療には、40 Gy程度でもよいわけである³³⁾。ところが日常臨床で遭遇する腫瘍は 10^{10-11} の細胞数 (数kg) になることもまれではない。大きな腫瘍に対しては減量手術が効果的である。ただし、残存腫瘍部への血管が遮断されると、酸素効果の関係で照射効果が低下してしまうので、治癒に結び付けるには好ましくないことが起こることがある。その点、レーザーメスなどで腫瘍表面から削り落とす方法は望ましいことになる。放射線療法の立場から望ましい集学療法の原則は、Fig. 10に示すごとくとなる。なお、Fig. 1とFig. 3に示したSuitable patientとは、放射線療法が集学療法の原則にしたがって行いうる状態で紹介されてきた患者さんのことである。

a. 術後照射

いろいろながんに行われている術後照射の最大の意義は、残存腫瘍の治療にある。手術療法で大部分の腫瘍の除去に成功し、顕微鏡的な腫瘍細胞の残存？に対しての予防照射であれば、組織所見を問わず40 Gy程度の線量で充分である。肺癌の術後照射はよく行われており、Cox³⁴⁾の文献考察によると、術後照射が有効であったとする報告が多いが、いずれもretrospective studyであったり、病期を限定していなかったりするため、説得力にかけるところがあった。そこで

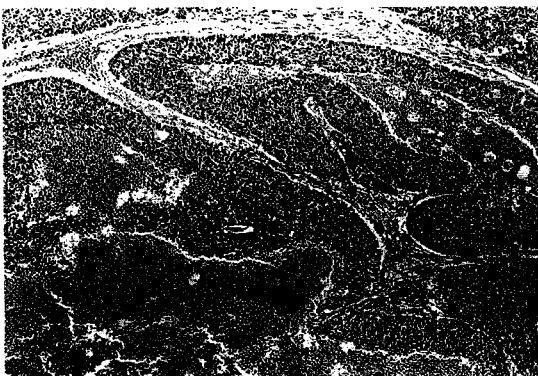


Fig. 9 Small cell carcinoma of the lung: necrosis

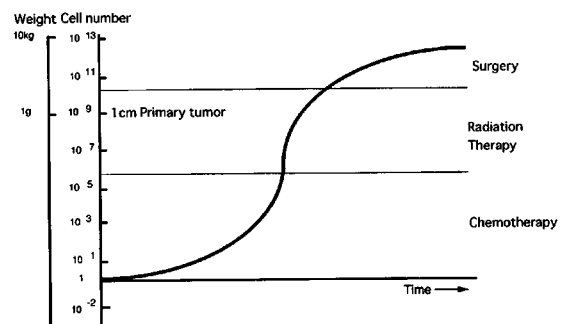


Fig. 10 Treatment Modalities by Tumor Size

Bleehenら³⁵⁾は病期をあわせ多施設での治験をおこなったところ、N2症例では局所制御ならび生存期間の延長がわずかに認められたが、全体としては、いまだ議論の余地をのこすものとなってしまった。われわれの施設での術後照射の成績³⁶⁾は、遺残腫瘍があるために術後照射となったものであるが、5年生存率で40 %を超えており、肺癌の術後照射は効果があるものと考えている。同じことは、子宮頸部癌³⁷⁾でもn(+)症例でも68 %の5年生存率がえられており、Ⅲ期症例の放射線単独療法の72 %とはほぼ同程度の成績であり、術後照射の成果があったものと考えられる。小児の小脳に発症する髄芽細胞腫は、1960年代までは手術療法が禁忌とされ、放射線療法が主体で行われていたが、当時の5年生存率は10 %にみたなかった。1980年代になると積極的に手術療法がおこなわれるようになり、放射線療法は術後照射としておこなわれ5年生存率は60 %までに向上した (Fig. 11)³⁸⁾。乳房温存療法が普及する前には、乳癌の術後照射が盛んに行われた。原発巣は手術療法で、リンパ節は放射線療法がうけもつものである。照射された部位のリンパ節への再発³⁹⁾はほとんど認められないにもかかわらず、長期予後には大きな影響はないとして、今日では施行する機会が激減している。これらの経験から学びえたことは、転移の存在しないところに、照射しても無意味であること、広範にリンパ節転移のある症例ではすでに遠隔部位への転移が存在する可能性が高く、これまた無意味であったことである。早期

すぎず、末期でもない患者に適応症例がありうるわけで、われわれの検討ではn1βに対するリンパ節照射は効果的であった³¹⁾。

術後照射には、根治を目指すばかりでなく、残存腫瘍の増殖抑制や転移抑制を目的とした治療もある。腫瘍母地の照射をすると、たとえ腫瘍が再増殖したとしても、血管新生の阻害のため、毛細血管の養いうる領域が0.1 mm以下に狭まることが多く、酸素欠乏による凝固壊死（中心壊死）を起こしやすくなる。この所見は増殖の速い肺の小細胞癌症例でよくみることができ (Fig. 9)。また、同じ理由で、癌胞巣の直径が短縮することにもなる。その結果、放射線治療前の組織所見と異なることになる。症例によっては、胞巣が乱れ単純癌様にみえることもあるので、より悪性に転化したと誤認されることもあるので注意が必要である。血管新生阻害を起こすに要する線量は、30 Gyで充分で、面白いことには、分割方法との関係は乏しく、総線量に依存することである。また、持続期間は、照射後3か月間は高度にみられ、その後少なくとも数年にわたり影響を残す²⁹⁾。通常、扁平上皮癌の再発を臨床的に的確に判断するには3～6ヵ月が必要となるのは、この影響と考えられる³⁹⁾。

b. 術中照射

正常組織障害を保護しながら、腫瘍に十分な線量を照射することを可能とした手段の一つが術中照射である⁴⁰⁾。脾臓癌、胃癌、胆道癌など腹部臓器がよい対象となるが、軟部腫瘍も経皮的照射を避けることができるので効果的である。脂肪肉腫や線維肉腫などで比較的限局型の腫瘍がよい対象となる。これらの腫瘍に対して徹底的に腫瘍の除去をはかると、術後の変形や機能障害が生ずるので、放射線治療で治癒が望める程度まで腫瘍の減量をとしての放射線治療を推奨したい。術中照射は、直接の治療効果も評価できるが、放射線治療に対する外科医の理解を高めた意義はより大きいといえる。最近では術中に小線源を埋没させる治療が欧米では盛んに行われているが^{41), 42)}、わが国では法規制の問題などから頻度は低い。今後の発展が期待される分野である。

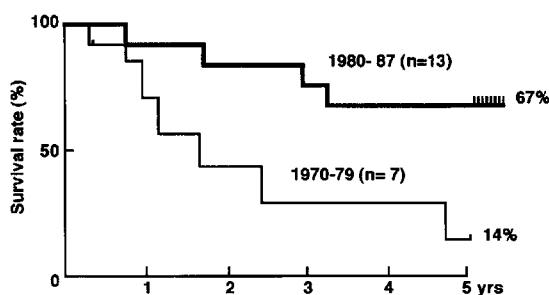


Fig. 11 Survival curves of children with medulloblastoma

本来の術中照射とはことなるが、脳腫瘍や胆道系腫瘍に対して、小線源遠隔治療用のチューブを埋設して放射線治療を行うことも行われるようになってきた。腫瘍の残存のある部位であればどこにでも適応できることであり、工夫すれば適応症例は多くなるであろう。

c. 術前照射

術前照射をして、手術可能性を高めることを目的として盛んに行われた時代もあるが、最近では、頻度は低くなっている。肺癌では胸壁浸潤型に行われることがある程度となり、ほとんど行われなくなった。食道癌も盛んに行われた臓器であるが、これも成績が良好とはいえず、むしろ、術後照射や放射線単独療法の方が多くなった。

術前照射を行うと、照射によって腫瘍細胞の接着が緩み、遊離した細胞が遠隔転移の可能性を高めるのではないかと懸念が外科医から問われることがある。遊離した腫瘍細胞が増加することは事実であるが、これらの細胞の大半は、変性傾向をもち、細胞の運動能力が低下しているので、容易には血中に流れ込めないであろうし、転移先で着床するのはさらに困難であろうと説明してきた。最近、教室の江原らは⁴³⁾、接着因子であるカドヘリンをヒト腫瘍の培養系で調べたところ照射後にはむしろ増加していることが確認された。臨床上の経験からみても、たとえ照射が転移を増強することがあったとしても、その能力は極めて低いものと考えられる。むしろ、従来から考えられていた如く、照射が腫瘍細胞の活性を低下させることで手術時の腫瘍細胞の散布による転移を、抑止してのものと理解してよいであろう。また、腫瘍の転移巣形成には、その他の接着因子の関与もあるし、血管内皮増殖因子（VEGF）など種々の増殖因子も関与していることが判ってきており、いずれは分子医学のレベルでの解明が進むであろう。

4. 機能温存のための集学療法

照射線量を充分にあたえ、放射線による有害事象がひきおこされ、機能形態の温存がはかなくなる危険性の高い症例に、線量を低減する目

的で、併用療法が行われることがある。1980年代までは上顎癌の3者併用療法として盛んに行われたのがその一つである。T3症例でも形態変化を外形上は認められない程度にとどめながら、視力障害をさけ5年生存率を50 %以上に保つ治療法として普及し当時の標準的治療法となったものである。しかし、その後は上顎癌の発症が激減したこともあってか、上顎癌の治療法は多彩となってきた。このように機能温存を主眼として、手術療法、化学療法、さらに放射線療法と3者を上手に組み合わせた集学療法が多くの腫瘍で試みられ、主流となりつつある。ただ3者を併用すればよいわけではない。成功したのは前述した小児腫瘍や睾丸腫瘍であり、特筆すべきは乳癌である。乳房温存療法⁴⁴⁾として急速に普及し、わが国でも今では全乳癌の約30 %に施行されている。近き将来には、50 %になるものと推定される。腫瘍部分のみを手術療法で摘出し、乳腺全体を放射線治療がうけもち、全身的にはホルモン療法や化学療法を施すもので、3者いずれが主体であるとはいえない調和がとれた集学療法といえる。もちろん、個々の症例については、手術療法のみのもこともありうるわけであるし、薬物療法は施行しないことも少なくない。また、この治療法が優れていることとしては、摘出腫瘍の精細な病理診断によって、その後の放射線治療の適否を判断できることである⁴⁵⁾。この観点からいえば4者併用ともいえる方法で、放射線治療の立場からは集学療法の手本ともいえるものである。

5. 血行性転移の頻度が高い腫瘍

放射線療法は局所療法であるから、全身性に進展の早い腫瘍に対しては、化学療法の併用が必要となる。その場合には、化学療法単独でも20 %以上の有効率をもつ薬剤が存在することが不可欠である。たとえば肺小細胞癌、非Hodgkinリンパ腫Ⅱ期、睾丸の非精上皮腫などでは、化学療法を併用することで、放射線単独療法よりも画期的な成績の向上がえられている。化学療法が最も成果を上げたのは、小児腫瘍である。その反面、放射線治療の施行される機会が少なくなっている。胎児性横紋筋肉腫、神経芽腫、腎芽腫、など小児の腫瘍

の大部分は放射線治療によく反応するのである⁴⁶⁾。したがって、化学療法が効果的となった今日だからこそ局所制御に関しては放射線治療を特効薬的に使用し完治を目指すべきである。正常組織への影響を懸念して小児科医はもとより放射線治療医にも放射線治療に対して消極的な医師が少なくないのは残念である。患児の固定も進歩し、小さな照射野で正確に照射することができる時代になったのである。

全身転移の予防・治療として化学療法が併用されているが、近年、放射線治療効果をも増強させるとして盛んに利用されているのが白金製剤である。かつてマイトマイシンCやブレオマイシンが放射線照射と盛んに併用されたことがあったが、マイトマイシンは放射線と類似の作用機作をもっていることから、拮抗作用が生ずることがあり、ブレオマイシンでは、種々の臓器、とくに肺や腎臓の間質炎を増強することから、敬遠されるようになった。今日、注目されているのは、白金製剤の少量を放射線照射と同時に毎日投与する方法である。仲本ら⁴⁷⁾の実験によると照射と薬剤との併用時期には関係なく増強効果が認められており、臨床的には使い易い薬剤の一つといえる。抗癌剤をもちいて放射線の局所効果の増強もはかるには、組織型は同じでも、宿主条件によって個々の腫瘍で差異があるので、少なくとも放射線生物学的知識の裏付けのもとに併用は試みるべきである⁴⁸⁾。

6. 免疫賦活剤の利用

Biological Response Modifier (BRM)、とくに免疫賦活剤とよばれる薬剤の多くは、殺細胞効果はほとんどないが、宿主を介して抗腫瘍効果を示すものと理解している。しかも宿主に対して負の影響がほとんどないことから、老弱男女を問わず誰にでも安易に投与できる物質であるが、高価であるので無意味な投与はさけるべきである。放射線療法のみで治癒する子宮頸部癌I・II期や喉頭癌には免疫賦活剤の投与は不要である。逆に、急速に増殖してる高度進行腫瘍に対しても、免疫賦活剤の力は弱く効果が期待できないので、投与すべきでない。また、宿主状態が不良な症例に対しては、免疫賦活剤を投与しても宿主反応の改善は期待で

きないので、投与しても無効である⁴⁹⁾。

免疫賦活剤を投与する場合の原則は、①放射線療法によって主腫瘍がほぼ制御されていること、②宿主反応がまだ保たれていること、③効果が期待できた場合には可能なかぎり長期間投与すること、などである。

放射線治療終了後から、PSKの投与をおこなってきた子宮頸部癌ならびに肺癌の成績⁵⁰⁾をみると、PSK投与群の成績が良好であった (Fig. 12)。全国的規模で他施設無作為臨床治験を行った、SPGのデーターでも投与群の方が延命効果がすぐれていた。

おわりに

悪性腫瘍患者の治療にあたっては、手術療法、化学療法ならびに放射線療法の3本柱を常に念頭におきながら、個々の患者さんにとって最も適切な治療法の組み合わせを模索し、それにしたがって集学療法を施行するのが望ましいと考えている。それには、外科腫瘍医、内科腫瘍医ならびに放射線腫瘍医が同じ土俵のうえで、討議できるようになることが原則であり、大切でもある。それにつけても、放射線腫瘍医の数を増やし、質の向上をはかることが何よりも急務である。日本放射線腫瘍学会が検討している認定医制度がこれらの懸案の解決に対応できることを切望してやまない。

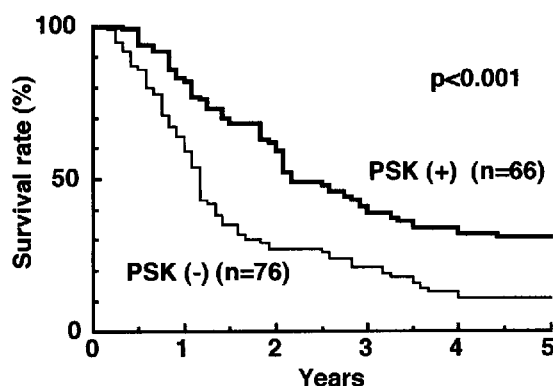


Fig. 12 Survival rates of patients with Stage I-III squamous cell lung cancer treated with RT combined with or without PSK
Ref.) Hayakawa K, Niibe H, et al. Cancer Detect Prevent 21: 71-7, 1997

文 献

- 1) 土器屋卓志：私信
- 2) 新部英男，桜井英幸，長谷川正俊：プレディクティブ・アッセイは臨床に応用可能か。がんの臨床 **43**: 169-172, 1997.
- 3) Nozaki, M., Mitsuhashi, N., Niibe, H.: Evaluation of radiotherapy according to the aim of treatment for malignant tumors-526 patients in 1977 and 1978-. *Radiation Medicine* **3**: 107-111, 1985.
- 4) 新部英男：腫瘍の組織型からみた放射線効果。癌の臨床 **35**: 1499-1505, 1989.
- 5) Morita, K., Fuwa, N., Niibe, H. *et al.*: Radical radiotherapy for medically inoperable non-small cell cancer in clinical stage I: a retrospective analysis of 149 patients. *Radiother. and Oncol.* **42**: 31-36, 1997.
- 6) Okawa, T., Niibe, H., *et al.*: Superficial esophageal cancer: Multicenter analysis of results of definitive radiation therapy in Japan. *Radiology* **196**: 271-274, 1995.
- 7) Mitsuhashi, N., Takahashi, M., Niibe, H., *et al.*: Evaluation of beam therapy and three brachytherapy fractions for carcinoma of the uterine cervix. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* **29**: 975-982, 1994.
- 8) Mitsuhashi, N., Niibe, H., Hayakawa, K., *et al.*: Prognostic factor of poorly-differentiated squamous cell carcinoma of the nasopharynx. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **24**: 191-198, 1994.
- 9) 新部英男：放射線感受性・放射線反応性・治癒可能性。放射線腫瘍学第4版，講談社，1996, 35-37.
- 10) Mitsuhashi, N., Sakurai, H., Niibe, H., *et al.*: Prognostic factor for loco-regional control and outcome of re-irradiation for patients with poorly-differentiated squamous cell carcinoma of the nasopharynx. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **25**: 72-78, 1995.
- 11) Mitsuhashi, N., Takahashi, M., Niibe, H., *et al.*: Squamous cell carcinoma of the uterine cervix: Radiation therapy for patients aged 70 years and older. *Radiology* **194**: 141-145, 1995.
- 12) Mitsuhashi, N., Niibe, H., Hayakawa, K., *et al.*: Radiation Therapy for Malignant Tumors in Patients 80 Years of Age or Older. *J. Jpn. Soc. Ther. Radiol. Oncol.* **4**: 179-187, 1992.
- 13) Yamakawa, M., Shiojima, K., Niibe, H., *et al.*: Radiation therapy for esophageal cancer in patients over 80 years-old. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **30**: 1225-1232, 1994.
- 14) Furuta, M., Hayakawa, K., Niibe, H., *et al.*: Radiation therapy for stage I-II non-small cell lung cancer in patients aged 75 years older. *Jpn. J. Clin. Oncol.* **26**: 95-98, 1996.
- 15) Hayakawa, K., Nakajima, N., Niibe, H., *et al.*: Radiation therapy for Stage I-III epidermoid carcinoma of the lung. *Lung Cancer* **8**: 213-223, 1992.
- 16) Nakamura, Y., Hayakawa, K., Niibe, H., *et al.*: Long-term survivors of non-small cell lung cancer after radiation therapy: The significance of histological type. *Anticancer Res.* **17**: 2769-2774, 1997.
- 17) Phillips, T.: Effects of chemotherapy and irradiation on normal tissues, Front Radiat. Ther. Oncol (Vaeth JM ed.). Basel, Karger 1992, 26: 45-54.
- 18) 日本整形外科学会編：悪性骨腫瘍取り扱い規約，金原出版，東京，1982.
- 19) Tamura, M., Nakamura, M., Hayakawa, K., *et al.*: Large dose fraction radiotherapy in the treatment of glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology* **7**: 113-119, 1989.
- 20) 脳腫瘍全国統計委員会編：脳腫瘍取り扱い規約，金原出版，東京，1995, 83-84.
- 21) Suit, H., Urie, M.: Proton beams in radiation therapy. *J. Natl. Cancer Inst.* **84**: 155-1564, 1992.
- 22) Sakurai, H., Mitsuhashi, N., Takahashi, T., *et al.*: Enhanced cytotoxicity in combination of low dose-rate irradiation with hyperthermia in vitro. *Int. J. Hyperthermia* **12**: 355-366, 1996.
- 23) Mitsuhashi, N., Takahashi, T., Niibe, H., *et al.*: A radioresistant variant cell line, NMT-1R, isolated from a radiosensitive rat yolk sac tumour cell line, NMT-1: differences of early radiation-induced morphological changes, especially apoptosis. *Int. J. Radiat. Biol.* **69**: 329-336, 1996.
- 24) 長谷川正俊，山川通隆，新部英男：Radiation-induced Apoptosisと癌関連遺伝子に関する免疫組織化学的検討。日本医放会誌 **55**: 53-54, 1995.
- 25) Thomlinson, R.H., Gray, L.H.: Histological structure of some human lung cancers and possible implications for radiotherapy. *Br. J. Cancer* **9**: 539-549, 1955.
- 26) Churchill-Davidson, I: Therapeutic uses of hyperbaric oxygen. *Ann. R. Surg. Engl.* **39**: 164-168, 1966.
- 27) Tada, T., Nakajima, T., Inayama, S., *et al.*: In vivo radiosensitizing effect of nitroimidazole derivative KIN-804. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **29**: 601-605, 1994.
- 28) Hasegawa, M., Niibe, H., Yamakawa, M., *et al.*: Hyperfractionated and hypofractionated radiation therapy for human malignant glioma xenograft in nude mice. *Jpn. J. Cancer Res.* **86**: 879-884, 1995.
- 29) 新部英男：放射線病理学，医学生のための放射線生物学，秀潤社，東京，1985, pp115-139.
- 30) Itoh, I., Suzuki, Y., Niibe, H., *et al.*: Treatment of local recurrent breast cancer by divided dose. *Nipp. Act. Radiol.* **38**: 221-229, 1972.
- 31) 新部英男，山川通隆：放射線療法，泉雄 勝編，最新・乳癌の診断治療，永井書店，大阪，1997, 225-238.
- 32) Murata, O., Sakurai, H., Niibe, H., *et al.*: Successful monitoring for proper interval time between two fractions of radiation using phosphorous-31 magnetic resonance spectroscopy. 2nd ICRO, Beijing: S24, 1997.
- 33) 新部英男：腫瘍の自然史と腫瘍の制御，放射線腫瘍学4版，講談社，東京，1996, pp2-4.
- 34) Cox, D.J.: Non-small lung cancer role of radiation therapy, *Chest* **89**: 284s-288s, 1986.
- 35) Stephens, R.J., Girling, D.J., Bleehe, N.M., *et al.*: The role of post-operative radiotherapy in non-small

- cell lung cancer, *Br. J. Cancer* **74**: 632-639, 1996.
- 36) 斉藤吉弘, 早川和重, 新部英男, 他: 非治療切除および試験開胸となった非小細胞肺癌の放射線治療. *肺癌* **34**: 489-495, 1994.
 - 37) Takhashi, M., Mitsuhashi, N., Niibe, H., *et al.*: Para-aortic lymph node in patients with cervical cancer treated with postoperative irradiation to the pelvis. *Anticancer Res.* **17**: 2265-2268, 1997.
 - 38) 加藤真吾, 早川和重, 新部英男, 他: Medulloblastomaの放射線治療成績. *癌の臨床* **38**: 1431-1438, 1992.
 - 39) 早川和重, 占田雅也, 斉藤吉弘, 他: 非小細胞肺癌に対する放射線治療の効果判定基準に関する検討. *日放腫会誌* **8**: 329-334, 1996.
 - 40) Abe, M.: Present and future of intraoperative radiation therapy. *Front Radiat. Ther. Oncol. Basel, Karger*, 1997, 31: 3-7.
 - 41) Nori, D.: Intraoperative brachytherapy in non-small cell lung cancer. *Seminar in Surgical Oncology* **9**: 99-107, 1993.
 - 42) Freishman, E.H., Kagan, A.R., Harvey, J.C., *et al.*: Iodine 125 interstitial brachytherapy in the treatment of carcinoma of the lung. *J. Surg. Oncol.* **49**: 25-28, 1992.
 - 43) Ebara, T., Akimoto, T., Niibe, H., *et al.*: Alteration of E-Cadherin expression after irradiation in human cancer cell line in vitro and in vivo. 2nd ICRO, Beijing: S24, 1997.
 - 44) Veronesi, U., Salvadori, B., Luini, A., *et al.*: Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Longterm results of three randomized trials on 1973 patients. *Eur. J. Cancer* **31**: 1574-1579, 1995.
 - 45) Kasumi, F., Iwase, T., Sakamoto, G., *et al.*: Experiment quadratotomy with axillary dissection without radiotherapy sustained by serial pathological examination for stage I breast cancer. *J. Cancer Res. Clinical Oncology* **121**: 549-554, 1995.
 - 46) 正木英一, 新部英男, 亘理勉: 平成4年度小児放射線治療患者登録—平成5年 小児放射線治療懇談会調査—. *小児がん* **32**: 1-6, 1995.
 - 47) Nakamoto, S., Mitsuhashi, N., Niibe, H., *et al.*: An interaction of cisplatin and radiation in two rat yolk sac tumour cell lines with different radiosensitivities in vitro. *Int. J. Radiat. Biol.* **70**: 747-753, 1996.
 - 48) FU, K.: Interaction of chemotherapeutic agents and radiation. *Front Radiat. Ther. Oncol. Basel, Karger*, 1997, 16-30.
 - 49) 新部英男: 放射線療法とBRM, *癌の臨床* **42**: 39-42, 1996.
 - 50) Hayakawa, K., Mitsuhashi, N., Niibe, H., *et al.*: Effect of Krestin as adjuvant treatment following radical radiotherapy in non-small cell cancer patients. *Cancer Detection and Prevention* **21**: 71-77, 1997.

要旨: がん患者さんの生涯をつうじて放射線治療が必要とされる頻度は, 60 %程度と推定されている。欧米では40~50 %に放射線治療が施行されているようであるが, わが国では20 %程度にとどまっている。これは放射線治療に対する医療関係者の理解の不足と国民全体にある原爆被曝国としての放射線アレルギーによるところが大きい。一方, われわれ放射線治療側からみると, 慢性的な放射線腫瘍医の不足が深刻な問題となっている。全国に放射線治療のできる病院は約700施設あるが, 常勤の放射線医がいる施設は約半数にすぎない。では, わが国では放射線治療は必要としないのだろうか。勿論, 否である。われわれの外来を放射線治療の目的で来院した悪性腫瘍患者の5年相対生存率は65 %となっており, 悪性腫瘍の治療に放射線治療は極めて役に立っているのである。しかも, 治療患者の予後の予測も, 可能となりつつある。

ここでは, 放射線病理学的視点に立って集学療法のなかでの放射線治療の役割について述べるとともに, 悪性腫瘍の集学療法のためには, 放射線腫瘍医の育成が何よりも優先される重要な課題であることを強調した。