

最終講義

私の歩んだ道—放射線診療と研究・教育—

酒 井 邦 夫

新潟大学医学部放射線医学講座

My Academic Career as Radiologist and Radiation Oncologist

Kunio SAKAI MD

*Department of Radiology,
Niigata University School of Medicine*

Abstract

My academic career in the Department of Radiology, Niigata University School of Medicine during 1978 to 2002 was briefly presented with emphasis on two studies related to second cancers after radiotherapy for malignancies and chemoradiotherapy for stage II・III esophageal cancer.

By nation-wide mail surveys conducted in 1979 and 1984, 248 cases with second cancer after radiotherapy for malignancies were collected and classified according to our diagnostic criteria as radiation-induced cancers. The incidence of radiation-induced cancers including questionable cases after radiotherapy for malignancies was estimated to be about 0.3 % for 5-year survivors. Another study on the tumor registry in our department disclosed the incidence to be about 0.6 ~ 0.7 % for 5-year survivors. In either case, the risk of radiation-induced cancers after radiotherapy for malignancies was considered to be less than 1 % for 5-year survivors.

The low-dose continuous infusion chemotherapy using 5-FU combined with conventional radiotherapy for stage II・III esophageal cancer was introduced in the Niigata RCT Research Group as a multi-institutional clinical trial, which showed some improvement in survival compared with radiotherapy alone. The incidence of local failure, however, was still more than 50 %. Then we tried the low-dose continuous infusion chemotherapy using 5-FU + CDDP combined with conventional radiotherapy for stage II・III esophageal cancer. In the interim analysis, this trial has attained median survival of 22.9 months and 5-year survival rate of 30 % with low incidence of severe toxicities. The incidence of local failure was less than 30 %. Further study is needed to compare the large-dose intermittent chemoradiotherapy using 5-FU + CDDP, which is considered to be the standard regimen in USA, and this low-dose continuous infusion method using the same drugs for the treatment of stage II・III esophageal cancer.

Key words: second cancer, radiation-induced cancer, chemoradiotherapy, 5-FU + CDDP, esophageal cancer

Reprint requests to: Kunio SAKAI MD
Niigata Rosai Hospital
1-7-12 Touncho,
Joetsu 942-8502 Japan

別刷請求先： 〒942-8502 上越市東雲町 1-7-12
新潟労災病院 酒井邦夫

はじめに

本日は標記のタイトルで、主として教授在任期間中における診療・教育・研究活動の中から、印象に残っていることを二三述べたいと思う。研究面については、私の取り組んできたいくつかの研究の中から、放射線治療後の二次がんに関する研究と、化学放射線療法に関する研究の二つを取り上げて、その概要をお話したい。

まず私が何故放射線科に進んだのかを振り返ってみると、新潟大学卒業の時点では内科医になることを考えていたので、放射線科に進んだのは聖路加国際病院で過ごした1年間のインターンの影響であろう。一つの理由は、チーム医療の重要性和、チーム医療において横糸の役割を担う麻酔科医や放射線科医の重要性が、インターンとして医療の現場に身を置いてみて、はじめてよく理解できたということである。その他にも理由らしきものはあるが、最終的には“何となく面白そうだ”ということが決定的な理由となった。

インターンで洗脳されて、学生時代は余り考えていなかった母校の放射線医学教室に入局することになった。当時の教室は二代目の野崎秀英教授が定年まで後3年という時で、医学部長を兼任されていた。当時の小田和金重助教授のお勧めに従って、大学院に進学した。野崎教授や小田和助教授にはX線診断学の基本的な考え方を教えていただいた。

野崎教授が定年で退官された後、愛知県がんセンターの放射線治療部長をされていた北畠隆先生が三代目の教授に就任された。北畠先生は放射線障害の研究をライフワークとされていた方であるが、新潟大学に赴任後10年弱で、肺癌のために亡くなられた。研究・教育活動の他に、文筆活動や管理面にも大変才能のある方であり、49歳の若さで亡くなられたのは、教室にとっても、また新潟大学にとっても、大変大きな損失であったと思う。北畠先生には、放射線腫瘍学の基本的な考え方と放射線障害研究の重要性を教えていただいた。

そして後任の四代目教授に私が選任され、今日まで23年余が経過したことになる。新潟大学医

学部は2001年4月大学院医歯学総合研究科に改組され、これに伴って私共の放射線医学教室は腫瘍放射線医学分野と機能画像医学分野を担当することになった。

1 放射線診療の変遷

1) 附属病院における放射線診療施設・設備の変遷

1925年にレントゲン科教室(放射線医学教室の前身)が創設されて以来の、附属病院における放射線診療施設・設備等の変遷の概要を表1に示す。

1966年に中央診療棟(東診療棟)が竣工し、その翌年の1967年には放射線部が発足した。それまでは病院内の各診療科に分散していた放射線装置や診療放射線技師が、この機会に中央に集中して配置されることになった。この放射線部のシステムは欧米にはみられないわが国独自のシステムではあるが、放射線医学の急激な進歩に、それなりに対応してきたものと言えよう。

放射線医学の歴史においてW. C. Roentgenによるエックス線の発見に次ぐ第二の革命と言われるエックス線CTの発明は1972年のことであるが、本学では1976年に頭部専用CTが脳研に設置され、1980年に全身用CTが本院に設置された。1987年にはCR(Computed Radiography)、1988年にはMRIが設置され、本格的なデジタル画像診断の時代を迎えた。

2) 画像管理システムの推移

放射線診療システムの面からみると、放射線科医にとって最も大きなインパクトがあったのは、1982年にスタートしたエックス線フィルムの中央管理であったと思う。

本院では、1患者1番号制によるカルテ中央管理が1982年1月に開始されたが、これは当時の病歴室長、荒川正昭教授のご努力によるところが大きい。エックス線フィルムの中央管理は、病歴室(現医療情報部)の委託を受けて放射線部が管理するシステムとして、同年3月にスタートした。

1985年に西診療棟が完成し、外来病歴室の直上階にフィルム管理室が設置され、電動式自動棚4

表1 附属病院における放射線診療施設等の推移

● 1925.04.	レントゲン科創設（初代レントゲン科長：田宮知聡夫教授）
● 1949.05.	放射線科へ改称（初代放射線科長：野崎秀英教授）
● 1966.03.	中央診療棟（東診療棟）竣工
● 1967.06.	放射線部発足（1967.09.初代部長：北畠隆教授）
● 1969.04.	リニアック設置
● 1970.03.	ガンマーカメラ設置
● 1973.03.	X線テレビ装置設置
● 1976.02.	頭部専用CT装置脳研究所に設置（1983.04.附属病院へ移管）
● 1980.03.	全身用CT装置設置
● 1982.03.	1患者1番号制によるX線フィルム中央管理スタート
● 1982.03.	RI診療棟竣工（放射線科一般病室22床＋防護病室3床）
● 1983.03.	遠隔操作式後充填照射装置（RALS）設置
● 1985.08.	西診療棟竣工（フィルム管理室、読影室、CT室、血管撮影室）
● 1987.03.	コンピューテッドラジオグラフィ（FCR）設置
● 1988.03.	MRI棟竣工（超伝導MRI装置設置）
● 1996.03.	MRI棟増築竣工

基と電動棚合せて約 11.5 年分のエックス線フィルムの現物保管が可能となった。また、1987 年には外来—管理室—保管棚をオンライン化し、コンピュータによる一元管理が可能となった。しかし発足当初年間 22 万枚と予測した保管フィルム枚数が 2000 年実績で既に 24 万枚を超えている。また当初中央管理に参加しなかった整形外科からも中央保管の要望が出されたために、現在は不要なものを廃棄して保管スペースを確保しないと、収納できない状況になっている。

今後の画像管理のあり方を考えると、民間のフィルム保管サービスの利用という方法も考えられるが、コスト・ベネフィットの点からみてあまりメリットはないと思われる。むしろ情報通信技術（IT）が日進月歩の勢いで進歩しつつある現状に鑑み、HIS（Hospital Information System）、RIS（Radiology Information System）とリンクした画像管理システム（PACS, Picture Archiving and Communication System）を構築して、デジタル化（フィルムレス化）を図るのがこれからの方向であろう。附属病院の第Ⅲ期工事を計画する際にはこの方向で検討されるものと考えている。

3) 放射線科における腫瘍登録

放射線治療患者のカルテは、病院全体のカルテ

管理が 1 患者 1 番号制に移行する 14 年前の 1968 年から 1 患者 1 番号 1 カルテ制で管理されてきた。これは、放射線治療患者については生涯にわたる追跡調査が必要なためである。

腫瘍登録は、1 腫瘍 1 登録として、当初はパンチカード方式で管理していたが、1987 年よりコンピュータ管理に移行した。1968 年から 2000 年の間の登録件数は 9,905 件に達している（表 2）。

2 放射線治療後の二次がんに関する研究

1) 二次がんの定義

二次がんは広義の重複がんに含まれるが、重複がんは Warren & Gates（1932 年）によって、3 条件（①各腫瘍は明確な悪性所見を示す、②それぞれ別個のものが離れて存在する、③それぞれが他の腫瘍の転移である可能性が除外できる）を満足するものとして定義されている。なお、剖検によって始めて診断される重複がんがあるが、これは一般的には重複がんの統計から除外される。また同一臓器や対称臓器における多発がんの取り扱いが問題になるが、米国の統計ではこれらのがんも重複がんに含まれるが、欧州の統計では一般に含まれない。われわれの統計では主として二次がんを問題にしていることから、同一臓器や対称臓器の多発がんも重複がんを含めることとした。

表2 部位別腫瘍登録件数

部 位	件数 (%)	部 位	件数 (%)
頭頸部	1,716 (17.3%)	造血系	340 (3.4%)
気管支・肺	1,528 (15.4%)	皮膚・結合組織	328 (3.3%)
中枢神経	1,379 (13.9%)	尿路	275 (2.8%)
女性性器	1,144 (11.5%)	骨・関節	147 (1.5%)
食道	1,068 (10.8%)	男性性器	137 (1.4%)
甲状腺・内分泌	576 (5.8%)	リンパ節・その他	439 (4.4%)
消化器	440 (4.4%)		
乳房	387 (3.9%)	合 計	9,905 (100%)

表3 悪性腫瘍照射後の放射線誘発がんの確信度分類 (酒井他, 1981)

確信度	組織型	発生臓器	潜伏期間*	発生部位
A-1	異なる	異なる	5年以上	照射野内**
A-2	異なる	同じ	5年以上	照射野内
B	同じ	異なる	5年以上	照射野内
C	同じ	同じ	5年以上	照射野内

*但し白血病は除く

**照射野辺縁部を含む

重複がんは、それぞれのがんの診断間隔によって同時性と異時性に分類されるが、一般的には診断間隔が1年未満のものを同時性、1年以上のものを異時性と呼んでいる。われわれは、Index Cancerの診断後、1年以上後に診断される異時性重複がんを二次がんとして定義した。

2) 二次がん発生に關与する因子

二次がんの発生に關与する因子を考えてみると、一次がんの発生にも共通に働く遺伝因子や環境因子の他に、一次がんの治療に使用される放射線や抗癌剤の關与が想定される。しかしこの治療因子のリスクがどの程度の大きさなのか、この研究を始めた当時は小児がん患者における治療因子のリスク評価に關する文献は散見されたが、成人のデータはほとんどみられなかった。そこでこのリスク評価、すなわち放射線治療に起因する二次がん(放射線誘発がん)の発生リスク評価、を研

究テーマとして取り上げることにした。このリスク評価は、放射線治療の適応判断に際しても重要なエビデンスとなるからである。

3) 放射線誘発がんの確信度分類

研究を始めるにあたって、悪性腫瘍照射後の放射線誘発がんの定義を調べてみたが、放射線誘発がんとして診断する明確な病理学的根拠がないために、例えば坂本らの定義(①原疾患が治癒している、②照射開始から発がんまで長期間を経ている、③照射野内に悪性腫瘍が発生する)のように、かなり漠然としたものしか見当らなかった。この定義を満足する場合でも、放射線誘発がんの可能性が高いものから、むしろ最初のがんの局所再発の可能性が高いものまで、いろいろな確信度のものが混在することになる。そこでわれわれは、表3のような確信度分類を独自に作成して、悪性腫瘍照射後の放射線誘発がんに関する実態調査を行っ

表 4 悪性腫瘍照射後の放射線誘発がん (A～C群) のリスク (%)

照射時期	照射対象となった一次がん				合 計
	子宮癌	乳 癌	頭頸部癌	その他	
1955年以前	2.46	0.35	0.76	0.07	0.50
1956～1965	0.43	0.25	0.35	0.03	0.22
1966～1977	0.10	0.06	0.09	0.02	0.06
合 計	0.22	0.11	0.16	0.03	0.11

表 5 悪性腫瘍照射後の5年生存例における放射線誘発がん (A～C群) のリスク (%)

照射時期	照射対象となった一次がん				合 計
	子宮癌	乳 癌	頭頸部癌	その他	
1955年以前	4.91	0.63	3.04	0.28	1.57
1956～1965	0.87	0.46	1.35	0.16	0.64
1966～1977	0.16	0.09	0.30	0.09	0.15
合 計	0.40	0.19	0.61	0.12	0.30

た¹⁾。

この分類では、照射後5年以上経過してから、照射野内の他臓器から発生する、組織型の異なるがんを確信度の高いA-1群とし、たとえ照射後5年以上経過していても、発生臓器も組織型も同じ場合は再発の可能性も考えられることから、確信度の低いC群と判定することになる。

4) 悪性腫瘍照射後の放射線誘発がんの頻度

われわれは、1979年及び1984年の2回にわたり、放射線治療後の発がんに関する全国調査を実施した。悪性腫瘍照射後の放射線誘発がんの疑いとして、第一次調査では140例、第二次調査では108例、合計248例が集計された^{1)～3)}。確信度の低いC群も含めて、放射線誘発がんのリスクを放射線治療例全体を母数として推定した結果0.11%のリスクとなった(表4)。また同じく確信度の低いC群も含めて、放射線誘発がんのリスクを5年生存例(推定値)を母数として計算した結果では0.30%となった(表5)。

次に当科の腫瘍登録における重複がんの頻度を

調べてみると、1968年から1995年までに登録された腫瘍7,962件中591件(7.4%)となる。このうち二次がんは173件あり、放射線誘発がんの可能性が高いと考えられるA-1群が16件、可能性が低いと考えられるC群も含めた場合は26件であった。当科の腫瘍登録から放射線誘発がんのリスクを推定すると、放射線治療例全体を母数にした場合、A-1群に限ると0.20%、C群まで含めると0.33%となる(表6)。放射線治療例の全体の5年生存率を50%と仮定すると、5年生存例における放射線誘発がんのリスクは0.6～0.7%と推定される。

放射線治療後の放射線誘発がんのリスク評価に関するわれわれの研究並びに関連する文献を考察すると、そのリスクは5年生存例のたかだか1%程度と考えてよさそうである。

5) 放射線誘発がんの潜伏期間

われわれの調査では、良性疾患に対する放射線治療後の放射線誘発がんの潜伏期間は2年～62年、平均27.3年であり、非常に長い。一方悪性腫

表6 腫瘍登録からみた放射線誘発がんのリスク
(新潟大学放射線科)

一次がんの部位	登録件数	A-1群	A~C群
頭頸部	1,389	3 (0.22%)	8 (0.58%)
中枢神経・眼	1,041	4 (0.38%)	4 (0.38%)
食道	919	2 (0.22%)	3 (0.33%)
乳腺	315	1 (0.32%)	4 (1.27%)
その他	4,298	6 (0.14%)	7 (0.16%)
合計	7,962	16 (0.20%)	26 (0.33%)

瘍に対する放射線治療後の誘発がんの場合は、A-1群 124例の潜伏期間について調査した結果では5年～35年、平均15年であり、良性疾患の放射線治療後の場合に比較して短くなっている。

松本等は、放射線治療後の二次がんに関する3回目の全国調査で集計された54例を対象に検討した結果、化学療法が併用されたグループでは、潜伏期間が短くなることを示している(表7)。すなわち放射線治療に化学療法を併用すると、誘発がんの潜伏期間が短縮することを示唆した⁴⁾。

最近のがん統計では、二次がんの頻度が急激に増加していることが指摘されている。これからのがん対策においては、二次がんを念頭においた対策も重要な課題になると考えている。

3 化学放射線療法に関する研究

1) 基礎的研究

5-FU (5-fluorouracil) に放射線増感作用があることは、以前から知られていた。われわれの研究グループの藤田等のデータでは、5-FUの24時間処理と放射線を同時併用すると、放射線単独の場合に比較して1.38倍の細胞致死効果の得られることが示されている⁵⁾⁻⁶⁾。

一方、CDDP(cisplatin)にも放射線増感効果のあることが知られており、Bartelinkの実験データでは、CDDPは正常組織に対する増感効果よりも、腫瘍組織に対する増感効果の方が大きく、1.22～1.34倍のtherapeutic gainが得られることが示唆されている⁷⁾。またCDDPには、5-FUの抗腫瘍効果を高めるchemical modulatorとしての働き

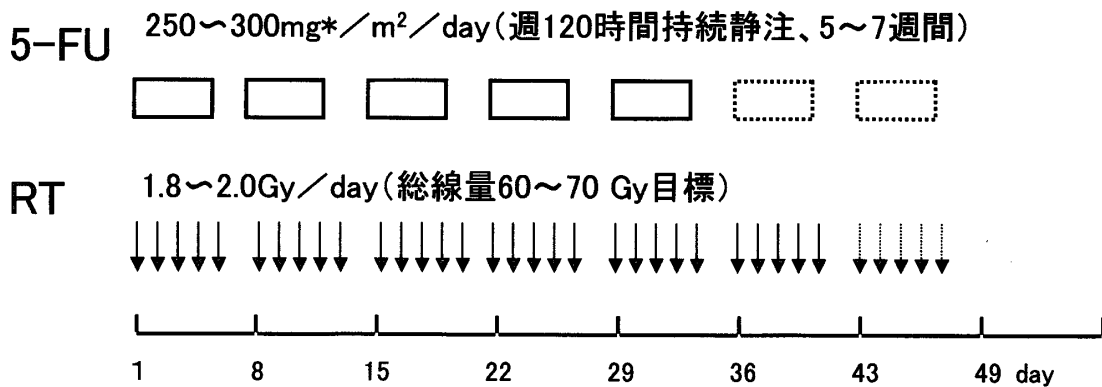
表7 潜伏期間に影響する因子に関する多変量解析
(松本他)

変数	χ^2 値	p値
年齢	5.401	0.067
性	0.001	0.976
組織診断	3.121	0.077
化学療法併用	9.355	0.002

があることも知られている。われわれの研究グループの樋口等の基礎データでは、5-FU並びにCDDPの長時間処理と放射線を同時併用すると、それぞれの単独併用の場合より増感効果が大きくなり、両者の24時間処理と放射線を同時併用した場合には1.30倍の増感効果が期待できることが示された⁸⁾。

2) 手術不能食道癌を対象とした多施設共同臨床試験

わが国では内視鏡的粘膜切除術(EMR)で根治可能なm期癌以外の食道癌は外科的切除が第一選択とされてきた。局所進展が高度のために根治手術の適応がないと判定された場合や心肺機能低下等の理由で手術不能と判定された場合に放射線治療が適用されるが、このような場合の標準的治療とされてきた放射線単独治療では局所制御率が低いことが問題であった⁹⁾⁻¹⁰⁾。そこでわれわれは、本学附属病院並びに関連病院7施設の参加する新潟RCT研究会において、手術不能食道癌の局所制御率を改善し、併せて生存率の改善を図ることを目的とする化学放射線療法の臨床試験プロトコールについて検討した。その結果、上記の基礎研究並びに主として欧米の化学放射線療法に関するこれまでの臨床試験成績を参考にして、放射線増感効果のある5-FU(次いで5-FU+CDDP)の少量長期持続静注を放射線と同時併用するプロトコールを作成し、手術不能と判定されたⅡ・Ⅲ期食道癌を対象とする多施設共同第Ⅱ相臨床試験を企画した。



*(注)75歳未満:300mg/m²/day、75歳以上:250mg/m²/day

図1 II・Ⅲ期食道癌に対する少量5-FU同時併用放射線療法のスケジュール

表8 少量5-FU同時併用放射線療法における早期有害事象の頻度

有害事象	Grade III	Grade IV	Grade V
食道炎	6 (14%)	0	0
悪心・嘔吐	1 (2%)	0	0
下痢	1 (2%)	0	1 (2%) *
肺障害	1 (2%)	1 (2%)	0
血液傷害			
白血球減少	1 (2%)	0	1 (2%) **
血小板減少	0	0	0
貧血	0	0	0

*壊死性腸炎? (77歳, 男), ** 中等度白血球減少に肺炎併発 (78歳, 男)

①II・Ⅲ期食道癌に対する少量5-FU同時併用放射線療法

このプロトコールは、年齢80歳未満、PS ≤ 3で、穿孔のないII・Ⅲ期食道癌を対象とし、少量5-FU (75歳未満:300mg/m²/day, 75才以上80歳未満:250 mg/m²/day) の週120時間 (月曜早朝から土曜早朝までの週5日間) 持続静注を通常分割照射に併用した (図1)。1992年4月から1995年12月の間に48例が登録されたが、プロトコール違反等を除いた解析可能な症例は43例であった。

解析対象43例の背景因子をみると、平均年齢

65.2歳 (44～79歳), 男女比39:4, PSは0:11 (26%), 1:26 (61%), 2:5 (12%), 3:1 (2%), 原発巣の部位はCe:4 (9%), Ut:5 (12%), Mt:22 (51%), Lt:12 (28%), T因子はT1:1 (2%), T2:2 (5%), T3:12 (28%), T4:28 (65%), N因子はN0:21 (49%), N1:22 (51%), 病期はII期:11 (26%), III期:32 (74%)であった。

Grade III以上の有害事象の頻度を表8に示す。食道炎を除き、有害事象は全体に軽度であったが、Grade VのTRD (治療関連死) が2例にみられた。1例は77歳男性で、治療終了後間もなく壊死

5-FU 250mg/m²/day(週120時間持続静注、5～7週間)

CDDP 3mg/m²/day(週120時間持続静注、5～7週間)

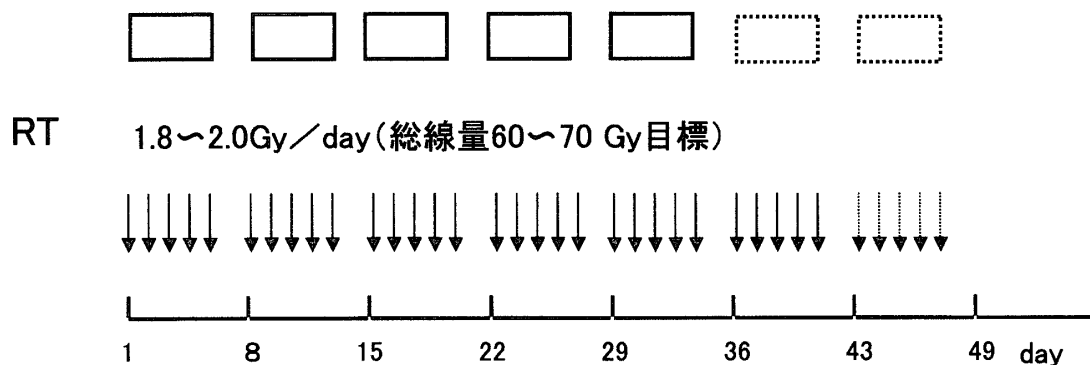


図2 II・Ⅲ期食道癌に対する少量5-FU + CDDP 同時併用放射線療法のスケジュール

性腸炎の疑いで、もう1例は78歳男性で、中等度の白血球減少に肺炎を併発し、死亡した。この2例の経験をもとに、75歳以上(80歳未満)の高齢者に対しては5-FUの量を300mg/m²/dayから250mg/m²/dayに減量した。その後はGrade Vの有害事象は1例も認められていない。

本併用療法により、II・Ⅲ期食道癌の5年生存率は15%、中間生存期間は12.2ヶ月となり、従来の放射線単独療法における5年生存率4%、中間生存期間6.9ヶ月に比較して明らかな改善が得られた。しかし再発様式を調べてみると、やはり局所再発が最も多く、遠隔転移との同時再発を含めると過半数(54%)に達することが判明した。すなわち局所制御率のさらなる改善が必要とされる結果であった^{11) - 13)}。

② II・Ⅲ期食道癌に対する少量5-FU + CDDP 同時併用放射線療法

5-FU + CDDP と放射線の同時併用に関する基礎データ並びに少量5-FU 同時併用放射線療法に関する前記の臨床成績をもとに、II・Ⅲ期食道癌の局所制御率のさらなる改善を図ることを目的として、少量5-FU + CDDP 同時併用放射線療法のプロトコルを新たに作成した(図2)。少量5-FU 同時併用放射線療法の臨床試験と同様に、年

齢80歳未満、PS ≤ 3で、穿孔・穿通のないII・Ⅲ期食道癌を対象とし、少量5-FU + CDDP (5-FU: 250mg/m²/day, CDDP: 3mg/m²/day) の持続静注を通常分割照射に併用した。ここでは、1994年1月から1999年12月の間に登録された45例の中間解析結果を記す。

解析対象45例の背景因子をみると、平均年齢64.6歳(40～79歳)、男女比39:6、PSは0:6(13%)、1:33(73%)、2:6(13%)、3:0、原発巣の部位はCe:4(9%)、Ut:6(13%)、Mt:25(56%)、Lt:10(22%)、T因子はT1:0、T2:5(11%)、T3:11(24%)、T4:29(64%)、N因子はN0:24(53%)、N1:21(47%)、病期はII期:11(24%)、Ⅲ期:34(76%)であった。

有害事象の頻度を表9に示す。Grade IVの有害事象が2例みられたが、いずれも治療開始前から気管・気管支粘膜に腫瘍浸潤が認められており、治療中または治療終了後にろう孔形成をみたものである。

本併用療法により、II・Ⅲ期食道癌の5年累積生存率は30%、中間生存期間は22.9ヶ月、3年局所非再燃率はT3以下の病巣では88%、T4でも40%となり、従来の成績に比較して明らかな改善

表 9 少量 5-FU + CDDP 同時併用放射線療法における早期有害事象の頻度

有害事象	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
食道炎	21 (47%)	13 (29%)	4 (9%)	2 (4%)
悪心	13 (29%)	5 (11%)	4 (9%)	0
下痢	3 (7%)	1 (2%)	0	0
肝障害	13 (29%)	1 (2%)	0	0
腎障害	0	0	0	0
血液障害				
白血球減少	15 (33%)	18 (40%)	7 (16%)	0
血小板減少	4 (9%)	3 (7%)	0	0
ヘモグロビン減少	15 (33%)	11 (24%)	2 (4%)	0

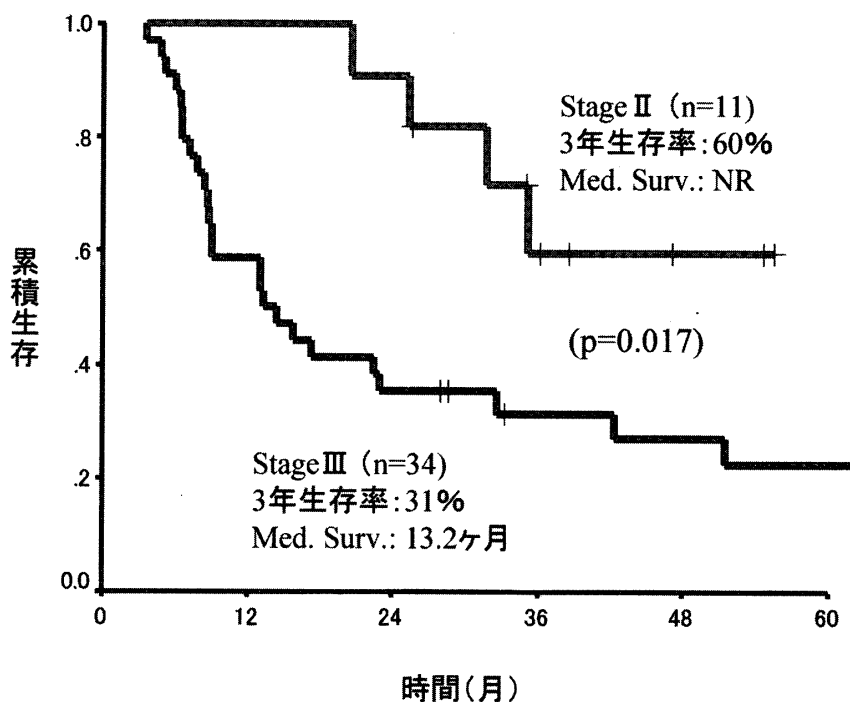


図 3 II・III期食道癌に対する少量 5-FU + CDDP 同時併用放射線療法の病期別累積生存率

が得られた。病期別の 3 年累積生存率は、II 期 60 %、III 期 31 % で有意差がある (図 3)。この成績は、1995 年に日本食道疾患研究会に登録された手術成績 (3 年累積生存率: II 期 48 ~ 50 %, III 期 30 %) と同等以上であり、手術不能例を対象とした化学放射線療法によって、手術に匹敵する成績の得られることを示唆している^{14) - 18)}。

ここで、historical control ではあるが、同じ II・III 期食道癌を対象に放射線単独治療を行った 25 例、少量 5-FU 同時併用放射線治療を行った 43 例、並びに少量 5-FU + CDDP 同時併用放射線治療を行った 45 例の 3 群間で治療成績を比較すると、表 10 のようになる。少量 5-FU + CDDP 同時併用放射線治療群は、放射線単独治療群並びに少

表10 II・III期食道癌の放射線治療成績

治 療 法	治療時期	症例数	中間生存 期間(月)	累積生存率	
				2年	5年
放射線単独治療	1983～1992	25	6.9	28%	4%
少量5-FU同時併用	1992～1995	43	12.2	33%	15%
少量5-FU + CDDP同時併用	1994～1999	45	22.9	49%	30%

表11 II・III期食道癌の化学放射線療法後の再発様式

再 発 様 式	少量5-FU同時併用	少量5-FU + CDDP同時併用
局所再発	17/43 (40%)	12/45 (27%)
局所再発＋遠隔転移	6/43 (14%)	3/45 (7%)
遠隔転移	6/43 (14%)	9/45 (20%)
不明	3/43 (7%)	1/45 (2%)

表12 少量5-FU + CDDP同時併用放射線療法の治療成績(新潟RCT研究会)と
RTOG 85-01との比較

項 目	新潟RCT研究会	RTOG 85-01
化学療法(5-FU + CDDP)	少量同時	大量同時＋追加
照射線量	60～70Gy	50 Gy
症例数	45	61
年齢(中央値)	40～79 (64.6)	44～83 (64.3)
腫瘍長径<5 cm	9 (20%)	12 (20%)
有害事象 Grade 3	31%	44%
Grade 4	4%	20%
中間生存期間(月)	22.9	14.1
5年生存率	30%	26%

量5-FU同時併用放射線治療群に比較し、ログランク検定で明らかな有意差が認められている。再発様式をしらべてみると、少量5-FU + CDDP同時併用群では、少量5-FU同時併用群に比較し、局所再発が54%から34%に減少していることが判明した(表11)。

食道癌の化学放射線療法では、米国の放射線腫瘍学研究グループ(RTOG)の行った大量化学療法(5-FU + CDDP)と放射線の同時併用群と放射線単独治療群との2群間のランダム化比較試験の結果が標準とみなされている¹⁹⁾。われわれの行ってきた少量5-FU + CDDP同時併用群の成

績はまだ中間集計の段階ではあるが、RTOG のデータに比較し、有害事象は比較的軽微であり、しかも同等以上の生存率が得られるものと期待される (表 12)。今後は、少量化学療法の同時併用と大量化学療法の同時併用との間でランダム化比較試験が行われることを期待したい。

謝 辞

新潟大学に入学した時点から数えると、途中で数年間のブランクはあるものの、45 年間にわたり新潟大学にお世話になったこととなります。新潟大学、新潟大学医学部、医学部附属病院、そして新潟大学放射線医学教室、教室同窓会、附属病院放射線科・放射線部、医学部学生会、その他関係の皆様方に、心から御礼申し上げます。最後に、新潟大学の今後ますますの発展を心から祈念して、最終講義を終了させていただきます。どうもご清聴ありがとうございました。

参 考 文 献

- 1) 酒井邦夫, 日向 浩, 北村達夫, 椎名 眞, 稲越英機, 斎藤 明, 小田野幾雄, 高橋正康: 放射線治療後の発がんに関する全国調査成績. 日本医学放射線学会雑誌 41: 24-32 1981.
- 2) 酒井邦夫, 北村達夫, 日向 浩, 他: 悪性腫瘍の放射線治療後における二次発がん? 第二次全国アンケート調査から. 日本医学放射線学会雑誌 46: 811-818 1986.
- 3) Nakanishi H, Tomita Y, Myoui A, Yoshikawa H, Sakai K, Kato Y, Ochi T and Aozasa K: Mutation of the p53 gene in postradiation sarcoma. Laboratory Investigation 78: 727-733 1998.
- 4) 松本康男, 西村哲夫, 広田佐栄子, 兼坂直人, 淡河恵津世, 中村隆二, 門前芳夫, 酒井邦夫: 放射線治療後の二次癌の潜伏期間に関する検討—全国アンケート調査による 54 例の解析—. 日本医学放射線学会雑誌 62: 27-31 2002.
- 5) Fujita S, Sakai K, Higuchi S, Sueyama H and Ohkubo M: Combined effect of radiation and 5-fluorouracil on survival of FM3A mouse mammary adenocarcinoma cells. Bull Coll Biomed Technol Niigata Univ 5: 265-265 1995.
- 6) Ohkubo M: Changes of MR spectroscopy in experimental tumors following radiotherapy combined with 5-Fluorouracil compound (UFT). Tohoku J Exp Med 169: 215-223 1993.
- 7) Bartelink H, Kallman RF, Rapacchietta D and Hart GA: Therapeutic enhancement in mice by clinically relevant dose and fractionation schedules of cis-diamminedichloroplatinum (II) and irradiation. Radiotherapy & Oncology 6: 61-74 1986.
- 8) Higuchi S, Fujita S, Sakai K et al.: Radiosensitization of FM3A cells by 5-fluorouracil plus cisplatin. Acta Med Biol 44: 141-145 1996.
- 9) Yamada S, Kakuto Y, Sakamoto K, Inakoshi H, Tsuchida E, Sakai K, Hareyama M, Nagakura H, Nishino S, Sekizawa G and Mastuoka S: An analysis of autopsied esophageal carcinomas treated with irradiation. J Jpn Soc Ther Radiol Oncol 6: 21-27 1994.
- 10) 土田恵美子: 食道癌の放射線治療における局所制御を左右する因子の解析, 日放腫会誌 6: 225-233 1994.
- 11) Sakai K, Inakoshi H, Sueyama H, Oda J, Ito T, Tsuchida E, Sugita T, Matsumoto Y, Saito M and Saito A: Concurrent radiotherapy and chemotherapy with protracted continuous infusion of 5-fluorouracil in inoperable esophageal squamous cell carcinoma. Int J Radiation Oncology Biol Phys 31: 921-927 1995.
- 12) 松本康男, 酒井邦夫, 杉田 公, 土田恵美子, 笹本龍太, 末山博男: 食道癌術後リンパ節再発における少量持続静注同時併用放射線治療. 臨床放射線 45: 753-756 2000.
- 13) Sakai K, Sueyama H, Saito M, Sugita T, Tsuchida E, Matsumoto Y, Sasamoto R, Uematsu T, Oda J, Ito T and Inakoshi H: Long-term results of concurrent chemoradiotherapy using low-dose continuous infusion of 5-fluorouracil for stage II-III esophageal cancer. J Jpn Soc Ther Radiol Oncol 13: 97-101 2001.
- 14) Sueyama H, Sakai K, Sugita T, Ito T, Uematsu T, Nishimaki T and Kaizu M: Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced esophageal carcinoma with bulky upper abdominal lym-

- phadenopathy case report. *American Journal of Clinical Oncology* 20: 580-584 1997.
- 15) 松本康男, 酒井邦夫, 杉田 公, 土田恵美子, 笹本龍太, 斎藤眞理, 末山博男, 斎藤 明, 伊藤 猛, 横山道夫: 食道癌に対する 5-FU および CDDP + 5-FU 少量持続静注同時併用放射線治療における早期有害事象の検討. *臨床放射線* 43: 1819-1826 1998.
- 16) 酒井邦夫, 松本康男, 土田恵美子, 杉田 公, 笹本龍太, 末山博男, 斎藤眞理, 植松孝悦, 稲越英機: 2・3期食道癌に対する少量 5-FU + CDDP 同時併用放射線療法の第2相臨床試験(抄). *日本放射線腫瘍学会誌* 13 (Suppl 1): 74 2001.
- 17) 笹本龍太: 食道癌の放射線療法後または化学放射線療法後における心拡大に関する臨床的検討, *日本放射線腫瘍学会誌* 14: 153-160 2002.
- 18) 酒井邦夫: 食道癌の化学放射線療法, *日本放射線腫瘍学会誌* 1: 239-246 1999.
- 19) Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Al-Sarraf M, Byhardt R, Russell AH, Beitler JJ, Spencer S, Asbell SO, Graham MV and Leichman LL: Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: Long term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). *JAMA* 281: 1623-1627 1999
-