The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	放射線不感受性に関する研究 第2報
Author(s)	松本, 健二
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1959, 19(9), p. 1915-1925
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15239
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

放射線不感受性に関する研究　第2報

東北大学医学部放射線医学教室（主任　古賀良彦教授）
松　本　健　二

（昭和34年8月26日受付）

目　次

I　緒　言
II　1回照射レ線量の決定
A　実験材料及方法
B　実験成績
1)　200r 照射の場合
2)　300r 照射の場合
3)　400r 照射の場合
4)　500r 照射の場合
C　小　括
III．300r，3回反覆照射した場合のレ線感受性
A　実験材料及方法
B　実験成績
1)　第1回照射の場合
2)　第2回照射の場合
3)　第3回照射の場合
C　小　括
IV　累代照射移植のレ線感受性
A　実験材料及び方法
B　実験成績
1)　対照例の場合
2)　累代照射量15,300r の場合
3)　累代照射量30,000r の場合
C　小　括
V　腹水腫瘍と皮下腫瘍とのレ線感受性比較
A　実験材料及び方法
B　実験成績
C　小　括
VI　総　括
VII　考　按
VIII　結　論
IX　文　献

I. 緒　言

吾々が日常診療している癌腫の放射線治療に際して，従来は多くの場合，第一次治療，第二次治療及び第三次治療を数カ月の間隔をおいて施行しておつたが，その治療効果を比較観察した場合第二次並びに第三次治療が第一次治療効果に及ばないことを屢々経験する．斯様な放射線低抗性現象を呈する成因として Windholz[1] は，多くの観察者の意見をも含めて放射線治療の失敗の主な原因の一つであると述べ，且つ次のように纒めている．

1.　腫瘍塊の中には顕微鏡では鑑別出来ない放射線感受性の高い細胞と低い細胞とが混在していて，第一次照射で感受性の高い細胞は崩解し，低い細胞は生活力を保持して再発の種となり，尚一層放射線抵抗性のある細胞にと発展する．

2.　放射線照射によつて腫瘍細胞は生物学的突然変異が誘発されて，放射線抵抗性細胞に変化する．

3.　腫瘍細胞が附着している結合組織の機能的変化によつて放射線抵抗性が出現する．

それで私は以上の3つの仮説の可能性を充分に考慮した上で吉田肉腫[2] を用いて

a)　腫瘍塊自体の中に放射線抵抗性細胞が混在しているや否や．

b)　累代照射移植中に放射線抵抗性細胞が出現するや否や．

c)　腫瘍細胞自体の変化の有無は別として，その生活環境によつて放射線抵抗性が変化するや否や．

の3つの疑問を設定し，此の点について実験的に追求した．Alberti & Politzer[3)4)] は Salamander larven にレ線照射を行い，有糸分裂の減

少の時期を第1効果，ついで減少の極又は消失の時期を中間期，然る後恢復して核分裂細胞の再出現して来る時期を第2効果と称した．此の第1効果は照射レ線量の多寡によつて変動し，大量照射の場合は，此の第1効果曲線（仮称）は傾直線的に減少して零となる．即ち分裂細胞は消失する．然るに少量照射の場合は分裂細胞は減少するも消失することなく再出現するから第1効果曲線を比較することによつて，その細胞の感受性の度合を知ることが出来ると言う．（第1図参照）

又第2効果をも利用するならば尚一層正確な成績が得られることは言うまでない．

II. 1回照射レ線量の決定

A　実験材料及び方法

成熟ラツテ4匹乃至6匹を一群として，移植後5日目の純培養状態の吉田肉腫腹水細胞を約0.03cc移植し，4日目に純培養状態となつたのを見極めた上で，ラツテを背位に固定し各群に対しそれぞれ 200r，300r，400r 及び 500r の全身照射を行い，照射直前及び照射後60分までは5分間毎に120分までは10分間毎に，又 180分までは20分間毎に腹水腫瘍の塗沫標本を作り，メタノール固定後ギームザ氏法により染色して腫瘍細胞 2,000個中の分裂細胞数を数えて（但し再建期の娘細胞は2つで1個に数えた），Alberti & Politzer[3)4)]の言う第1効果より適当な線量を決定する．尚レ線照射装置は東芝製 KXC-17 型で，照射条件は二次電圧 180KVp，二次電流3mA，濾過板Cu 0.5mm＋Al 0.5mm，第一半価層 Cu 0.886mm，皮膚焦点距離20cm，分量39.4r で時間の基準は照射に要した時間の中間をもつて0時刻とした．

B　実験成績

実験成績は第1表及び第1図に示す如くで，各照射線量を比較するに便利なように照射直前の分裂細胞数を 100%として図示した．

1)　200r 照射の場合

分裂細胞数は照射後約50分迄は傾直線的に下降し，照射前の約22%を最低値として再び増加の傾向を示しつゝ 180分で約30%迄回復している．

2)　300r 照射の場合

200r 照射の場合に比較して，稍ゝ急傾斜に下降した後，時間軸（横軸）に対し漸近的に減少する．

3)　400r 照射の場合

照射後約20分迄は 300r 照射の場合と略々同様であるが，それ以後は稍ゝ減少度合が早くなり90分以後では分裂細胞は殆んど見当らない様になる．

4)　500r 照射の場合

400r 照射の場合と殆んど同様である．

C　小　括

吉田肉腫腹水細胞に対し，そのレ線感受性の程度を見るべく 200r，300r，400r，及び 500rの1回照射を行い，その後経時的に 180分迄，腫瘍細胞 2,000個中の分裂細胞数を数えた結果，200r照射では約50分後に最低値約22%迄減少するも以後

第1表　200r，300r，400r 及び 500r 照射後の腹水腫瘍細胞 2,000個中の分裂細胞数

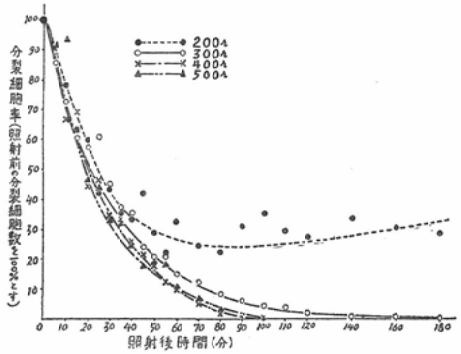
ラツテ / 時間	200r		300r		400r		500r	
	4例の平均		6例の平均		4例の平均		4例の平均	
照射前	74	100%	94.2	100%	70.0	100%	62.0	100%
5分	—	—	80.5	85.5	—	—	57.0	91.9
10	57.5	78.0	72.8	72.5	46.5	66.4	58.0	93.2
15	—	—	56.8	60.2	48.5	69.2	42.0	63.0
20	44.0	59.5	54.2	57.5	31.0	44.3	29.0	46.8
25	31.0	42.0	57.5	61.1	32.3	46.2	27.0	43.5
30	32.0	43.2	42.4	45.0	24.0	34.2	20.5	33.0
35	26.0	35.2	34.9	37.1	23.0	33.0	20.0	32.3
40	24.5	33.1	33.0	35.1	17.5	25.1	15.0	24.3
45	31.0	42.0	22.2	23.6	15.0	21.5	11.0	17.8
50	21.0	28.8	19.5	20.7	12.3	17.6	12.0	19.4
55	16.0	21.7	19.7	20.9	8.5	12.1	11.5	18.6
60	24.0	32.4	13.8	14.7	7.0	10.0	6.3	10.2
70	18.0	24.4	11.3	12.0	3.5	5.0	4.0	.65
80	16.3	22.0	7.9	8.3	1.0	1.4	2.0	.32
90	23.5	31.8	5.3	5.7	0	0	0	0
100	26.0	35.2	3.8	4.1	0	0	0	0
110	22.0	29.7	3.5	3.7	0	0	0	0
120	20.0	27.0	1.2	1.2	1.0	1.4	0	0
140	25.0	33.8	0.5	0.5	0	0	0	0
160	22.5	30.4	0.3	0.4	0	0	0	0
180	21.0	28.8	0.2	0.2	0	0	0	0

回復するが，300r照射では 180分で殆んど 0%になる様に漸近的に減少する．但し 400r及び 500r照射の場合は90分で殆んど消失するため，吉田肉腫を用いてレ線感受性を比較検討するには 300rが適当である．

III. 300r 3回反覆照射した場合のレ線感受性

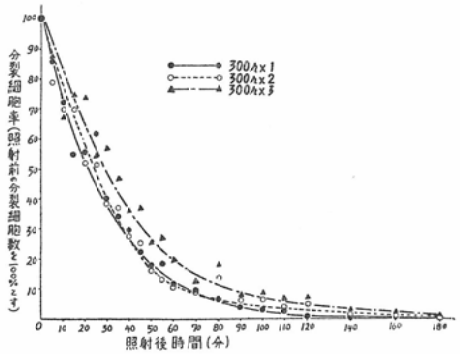
此の実験はレ線抵抗性細胞の混在の有無を見るために行つたもので，Alberti & Politzer の第1効果である．分裂細胞数の減少曲線の傾斜がどう変るかに重点をおいた．已に牟田[5)6)]は 200r を各々24時間及び12時間の間隔で3回反覆照射している故，此の実験は牟田の実験の追試に他ならな

第　1　図



200r，300r，400r 及び 500r 各1回照射後の腹水腫瘍細胞の分裂細胞数の経時的変化，300r 照射の場合が漸近的に0%になる様に減少する．

第　2　図



同一担腹水腫瘍ラッテに24時間毎に 300r あて3回照射した場合の，それぞれの照射後に於ける，分裂細胞数の経時的変化

い．

A　実験材料及び方法

使用動物並びにレ線照射方法及び条件は前回と同様にして1回照射量を 300r として，24時間おきに反覆3回照射を同一ラッテに行い，各回照射後の標本作製も前回と同様にして腫瘍細胞 2,000 個中の分裂細胞数を数えた．

B　実験成績

実験成績は第2表及び第2図に示す如くで

第2表　24時間おき 300r 連続3回照射後の腹水腫瘍細胞 2,000個中の分裂細胞数

ラッテ / 時間	300Ax1						300Ax2						300Ax3					
	75	77	78	83	平均	%	75	77	78	83	平均	%	75	77	78	83	平均	%
照射前	56	96	112	85	96.8	100	126	53	67	84	84.0	100	66	58	59	69	63.0	100
5分	76	89	94	73	83.0	86.0	106	39	47	72	66.0	78.6	48	60	50	65	55.5	88.5
10	77	61	73	68	69.8	72.0	33	36	40	65	38.5	45.7	42	41	32	54	42.5	67.0
15	55	52	61	46	53.0	54.8	31	38	37	66	38.5	45.7	50	43	42	54	47.5	75.0
20	56	52	58	50	55.5	57.3	39	37	31	48	43.5	52.0	52	40	42	55	46.8	74.2
25	69	53	71	48	59.5	61.6	35	32	28	50	43.5	51.5	50	38	26	44	34.5	54.8
30	48	55	45	35	38.8	40.1	43	27	24	55	33.5	38.4	39	32	32	41	36.0	57.2
35	38	39	40	29	33.5	34.8	43	27	22	35	32.0	37.0	30	28	28	36	29.5	47.0
40	34	23	37	21	28.8	29.7	31	20	14	28	23.5	27.8	15	30	18	29	23.0	36.2
45	25	20	26	18	21.8	22.5	25	22	16	22	21.5	25.5	25	25	20	28	23.5	37.5
50	14	21	22	14	17.8	18.4	14	16	10	15	13.5	16.4	14	18	14	19	16.5	25.8
55	15	20	25	11	18.0	18.6	15	9	8	12	11.0	13.1	13	21	15	20	17.5	27.9
60	15	10	15	8	11.5	11.9	12	8	6	10	8.0	10.8	14	11	10	16	12.8	20.2
70	4	15	15	4	9.5	9.4	11	5	5	8	7.5	8.7	6	9	9	10	8.0	12.9
80	3	10	8	5	6.5	6.7	19	8	9	13	11.5	13.7	15	8	6	18	11.5	18.6
90	1	7	7	1	4.0	4.1	6	6	5	7	5.5	6.5	6	4	5	7	5.0	8.0
100	2	3	5	0	2.5	2.7	7	5	4	6	5.5	6.5	9	2	4	7	5.5	8.7
110	0	4	5	1	2.0	2.6	6	0	2	4	3.0	3.6	6	2	5	5	4.0	6.4
120	1	0	1	0	0.5	0.5	8	1	2	5	4.0	4.8	8	1	3	6	4.5	7.2
140	0	0	1	0	0.3	0.3	3	0	0	2	1.3	1.5	2	0	2	4	2.0	3.2
160	1	0	0	0	0.3	0.3	0	0	1	1	0.5	0.6	0	2	1	2	1.3	2.0
180	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0.3	0.3	1	0	2	0	0.8	1.2

1)　第1回照射の場合

前述の1回照射レ線量の決定の場合の 300r 照射例と同様に，第1効果は急激に減少しつゝ時間軸に対し漸近的に零に近づく．

2)　第2回照射の場合

第1回照射の場合と殆んど同じである．

3)　第3回照射の場合

此の場合は第1効果曲線の初めと終りの部分を除いた中間部が時間にして約10分間程度時間軸の方向に移動している．

以上の実験成績を推計学的[6]に検討したいが，斯様な時間的推移に伴つて変動する2係列について検定する方法を知らないので省略した．

C　小　括

本実験は同一ラッテに対して24時間おきに 300r 当て3回反覆射してその後の第1効果の変動を観察したのであるが，牟田の成績と同様に照射回数を増すに従つて時間軸の方向に移動す傾向があるも，第1回及び第2回照射に於ける両者の第1効果曲線は殆んど同様である．唯第3回照射の場合のみが，第1効果曲線の50%の部分が時間にして約10分間時間軸の方向に移動しておる．

IV.　累代照射移植のレ線感受性

此の実験は累代照射移植を繰返すことによつて，レ線抵抗性細胞が出現するや否やについて行つたものである．

A　実験材料及び方法

使用動物並びにレ線照射方法及び条件は前回と同様に1回照射量 300r なるも，ラッテの健康状態の許す範囲内で1累代当り1回乃至3回を24時間々隔で照射を行い，更に24時間後，次累代ラッテに移植し純培養状態になつたのを見極めた上で

照射を繰返した．斯様にして累代照射量 15,000r 及び 30,000r照射後の腹水肉腫細胞を各々4匹のラッテの腹腔内に移植して4日後の純培養状態になつたのを確めて，前述と同様に 300r 照射後の標本を製作し第1効果を前回と同様な方法で観察した．尙対照としては前回の3回反覆照射群の第1回照射の4例に2例を加えた6例をもつて対照群とした．

B　実験成績

実験結果は第3及び第4表並びに第3図に示す如くである．

第3表　300r 照射後の腹水腫瘍細胞 2,000個中の分裂細胞数

ラッテ / 時間	75	77	78	81	83	93	平均	%
照射前	96	96	112	88	83	90	94.2	100
5分	76	89	94	76	73	75	80.5	85.5
10	77	61	73	95	68	63	72.8	72.5
15	53	52	61	81	46	68	56.8	60.2
20	54	52	58	51	50	60	54.2	57.3
25	65	53	71	33	49	74	57.5	61.1
30	44	33	45	27	33	72	42.4	45.0
35	34	32	40	32	27	44	34.9	37.1
40	34	23	37	38	21	45	33.0	35.1
45	23	20	26	23	18	23	22.2	23.6
50	14	21	22	20	14	26	19.5	20.7
55	16	20	25	22	11	24	19.5	20.9
60	13	10	15	16	8	21	13.8	14.7
70	4	15	15	6	4	24	11.3	12.0
80	3	10	8	5	5	16	7.9	8.3
90	1	7	7	4	1	12	5.3	5.7
100	2	3	5	4	0	9	3.8	4.1
110	0	4	3	1	1	13	3.5	3.7
120	1	0	1	1	0	4	1.2	1.2
140	0	0	1	0	0	2	0.5	0.5
160	1	0	0	1	0	0	0.3	0.4
180	0	0	0	0	0	1	0.2	0.2

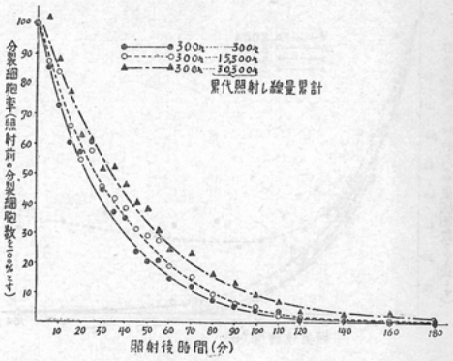
第4表　累代照射中に於ける 300r 照射後の腹水腫瘍細胞 2,000個中の分裂細胞数

試験動物	15,300r						30,300r					
ラッテ / 時間	197	198	199	200	平均	%	255	256	257	258	平均	%
照射前	89	93	82	74	84.5	100	61	58	63	73	63.8	100
5分	79	78	64	76	74.5	87.0	65	57	59	80	64.8	102
10	80	66	68	70	71.0	84.0	58	58	42	68	56.0	88
15	66	53	58	50	53.3	65.7	45	48	40	52	48.8	77
20	51	40	49	44	46.0	54.5	42	36	37	45	40.0	62.7
25	53	42	47	42	48.5	57.4	43	42	41	51	39.3	61.6
30	43	39	40	32	38.5	45.6	36	34	30	32	33.0	51.8
35	46	32	36	28	33.5	41.7	31	39	34	31	33.3	52.1
40	40	31	33	26	29.8	38.5	35	28	29	29	29.8	46.6
45	33	24	23	25	26.3	31.1	33	26	22	23	26.0	40.8
50	27	26	25	20	24.5	29.0	26	19	25	29	24.8	38.0
55	31	28	24	11	23.5	27.8	21	22	16	20	19.8	31.0
60	20	17	17	10	16.0	19.0	15	19	14	15	15.8	24.8
70	15	14	14	8	12.8	15.1	13	15	15	17	15.0	23.5
80	10	8	6	8	8.0	9.5	11	8	10	13	10.5	16.5
90	9	8	4	1	5.5	6.5	9	7	8	11	8.8	13.7
100	4	9	2	3	4.5	5.3	4	5	5	10	6.0	9.5
110	6	1	0	0	1.8	2.1	6	2	3	6	4.3	6.7
120	3	0	2	1	1.5	1.8	5	0	1	5	2.3	3.5
140	1	0	0	0	0.3	0.3	0	2	0	4	1.5	2.4
160	0	0	0	0	0	0	3	1	2	2	2.0	3.1
180	1	0	0	0	0.3	0.3	1	2	0	1	1.0	1.6

1)　対照例の場合

対照例は第3表に示す通りで前回の3回反覆照射群の場合と略ゝ同様に，始めは急激に減少して後漸次 180分で 0%に漸近する．

第　3　図



累代照射レ線量累計各々，未照射，15,000r 及び30,000r に達した被照射種を移植せる腹水腫瘍ラッテに 300r を照射したる後の分裂細胞数の経時的変化

2)　累代照射量 15,300 r の場合

この場合の第1効果は対照例に比較して幾分時間軸の方向に移動する．

3)　累代照射量 30,300 r の場合

此の場合の第1効果は前述の累代照射量15,300r の場合よりも更に時間軸の方向に移動している．

C　小　括

以上述べた実験成績を要約すると，累代照射移植を重ねるに従つて第1効果曲線は時間軸の方向に移動する傾向が見られるが，その移動の程度は対照例に比較して，30,300r 照射例が一番大きく（50%の部分で時間軸にして約17分間，時間軸の方向に移動している．），15,300r 照射例がこの両曲線の略々中間位に存在する．

V.　腹水腫瘍と皮下腫瘍とのレ線感受性比較

今迄で述べた実験は総て腹水腫瘍であつて，各腫瘍細胞は腹腔内と言う同一条件の生活環境の下にあつたが，今回はその腫瘍細胞種は同じでも生活環境を異にする皮下腫瘍と前述の腹水腫瘍と言う細胞間質のみが相異する場合にレ線感受性はどのように変化するかについて実験した．

A　実験材料及び方法

腹水腫瘍については前述と同様であるが，此の場合は累代照射移植実験に使用した対照例の第3表をそのまゝ流用することにした．皮下腫瘍は腹水腫瘍移植の場合と同様に腫瘍種をツベルクリン

用の注射器を用いて約0.03ccをレ線照射に便利な様に，ラツテの大腿部外側皮下組織中に移植すると大低の場合7日目には，小指頭大乃至示指頭大になるので，腫瘍発育状態の順調なるものを選んで，ラツテを腹位に固定し2㎜の鉛板に直経 3.0㎝の孔を穿ち，腫瘍部分のみが完全に露出出来る様にして，他の部分は鉛で被つて前述と同様な照射条件で 300r のレ線照射を行つた．尙照射直前に腫瘍細片を切除し照射後は追時的に60分迄は10分間々隔及び 180分迄は20分間おきに標本を切出した．腫瘍細片の切出しに当つては，安全カミソリの刃を用いて出来るだけ残存腫瘍に障害を及ぼさない様に皮膚剝離は最小限にとゞめ，尙且つ切除部位には37℃の生理的食塩を浸したガーゼにて保温しつゝ行つた．又切除標本は10%ホルマリン液で固定し Hematoxin-Eosin 染色にて腫瘍細胞 5,000個中の分裂細胞数を数えた．鏡検に当つては腫瘍中心部等の自然的変性や，染色不良の部分を除き主として腫瘍周辺部の染色良好な部分について行つた．

B　実験成績

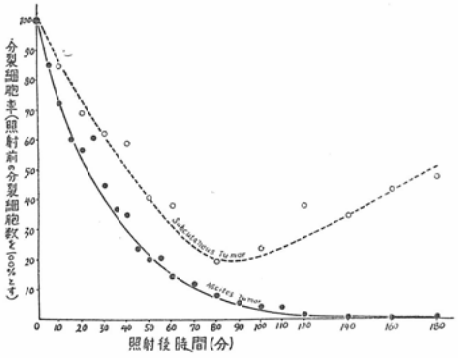
腹水腫瘍の方は已に述べた如く，第3表をそのまゝ利用する．皮下腫瘍の第1効果曲線は第5表に示す通りで第3，5表の両者を一緒に図示したのが第4図である．

第5表　300r 照射後の皮下腫瘍細 5,000個中の分裂細胞数

時間＼ラツテ	No.73	No.74	No.134	No.135	平均	%
照射前	168	190	120	106	146.0	100
10分	115	160	75	101	112.8	84.3
20	127	142	55	90	99.8	68.8
30	98	142	61	68	90.3	62.0
40	112	125	34	71	85.5	58.6
50	60	98	23	55	59.0	40.5
60	65	100	16	42	55.8	38.2
80	42	50	9	12	28.3	19.4
100	40	58	12	27	34.3	23.4
120	32	64	38	89	55.8	38.2
140	25	57	35	91	52.0	34.6
160	41	92	41	82	64.0	43.8
180	53	88	70	68	69.8	47.8

腹水腫瘍の場合の第1効果曲線は前にも述べた如く始めは割合急傾斜で減少しつゝ，照射後 180分では漸近的に 0%となるに反し，皮下結節性腫瘍の場合の第1効果曲線は前者よりも稍々緩慢に

第4図　腹水腫瘍細胞と皮下腫瘍細胞とのレ線感受性比較



腹水腫瘍と皮下腫瘍との各々に 300r 照射した後の分裂細胞数の経時的変化を示す．両者共同一種を移植せるに，皮下腫瘍の方がレ線感受性が低い．

下降するも，照射後80分で最低値19.4%となりその後は第2効果に移行し，180分後には47.8%に恢復している．

C　小　括

同種の吉田肉腫細胞の生活環境を異にした，即ち細胞間質に相異ある腹水肉腫と皮下結節性腫瘍とでは，間質が腹水である腹水腫瘍がレ線感受性高く，第1効果曲線は始め急激に下降して後漸次 180分で 0%に漸近するのに反し，結節性皮下腫瘍は緩慢に減少しつゝ80分で最低値19.4%となり，その後は第2効果即ち恢復期に移行する故，明かに細胞間質の相異によるレ線感受性の差が認められる．結局細胞間質が液体である腹水の方が膠合組織である場合よりもレ線感受性が高いことを示すに外ならない．

VI.　総　括

癌腫の放射線治療に於いて，臨床的に屢々放射線抵抗性癌腫に変化したと思われる症例に遭遇するため，その原因を深求すべく吉田肉腫を用いて上述のような実験方法でレ線照射を行つた結果，次の如き実験成績を得た．

1)　1回照射レ線量の決定

予備実験として1回照射レ線量を決定するため 200r，300r，400r，及び 500r の各線量を照射した結果，300r 照射による Alberti & Politzer[3)4)] の言う第1効果の曲線が，始め急激に下降した後

180分で 0%に漸近的に減少する故この 300r が一番適当な線量であつた.

2)　300r　3回反覆照射の場合

同一ラツテに 300r 当て24時間々隔で3回反覆照射を行つた結果，第1効果曲線は回数を重ねるに従つて時間軸の方向に移動する傾向が認められるが，第1及び第2回照射の両者間には特に差異は認められないが第3回照射では第2回照射に比較して稍ゝその差が認められた.

3)　累代照射移植のレ線感受性

吉田肉腫腹水細胞を用いて累代移植を行いつゝレ線照射を行い，累代照射累計レ線量 300r（対照）15,300r 及び30,300r 照射後の第1効果曲線の比較では，累代照射累計レ線量の増加に伴つて2)の3回反覆照射の場合と同様に時間軸の方向に移動す傾向がある故，レ線感受性が低下したことを意味する.

4)　腹水腫瘍と皮下腫瘍とのレ線感受性比較

細胞間質の異る腹水腫瘍と皮下結節性腫瘍とでは，同一種であるに拘らず後者は前者よりもレ線感受性低く，且つ又第2効果も早く現われる.

VII. 考　　按

吉田肉腫腹水細胞に就いての放射線作用の実験は，その細胞が大きいために細胞変化を明確に観察出来ることと，任意の時期に標本が得られると共に標本採取のために残存細胞に与える影響の少ない利点があるために，非常に多くの実験報告が発表されている．已に牟田[5)6)]は40r，200r，及び1,000r 照射後の有糸核分裂数の変動についての実験で，Alberti & Politzer[3)4)] の言う第効果は1時間前後で終了するも線量の増加に従つて，漸次急傾斜になる傾向が伺われ中間期では延長し，又第2効果は漸次遅れて現われる実験数値を出している．貴家[8)]，草住[9)]の実験でも殆んど同様である．一方古くは Canti & Spear[10)] は Chick embryo を用いて in vitro でラジウム照射により，前述の成績と略々同様な結果を得ている.

中間期が照射直前値の 0%に達せざるものでは，第二効果は漸次上昇して照射直前値まで恢復するか，又はむしろ上昇する．斯様な現象は照射線量の少ない場合，換言すれば放射線障害程度の少ない時に分裂期に入る細胞が一時的に抑制されるために第1効果が現われ，その抑制が解除即ち障害が恢復されるために一時的に分裂細胞数が多くなるためと推定されている．尚大量照射の場合には次のような組織変化を伴つて死滅すると Koplan[11)] は述べている.

1)　急激に細胞死を来す場合には，細胞は急速に破壊される.

2)　巨大細胞化の方向に発展する成因には2つの型があつて

a)　物理的及び化学変化による膨化と空胞形成

b)　染色体の鎖亂と核の異常

によると言う.

以上述べた諸先輩及び私の実験成績より 250r ～ 300r は吉田肉腫腹水細胞に対する臨界線量と言うことが出来よう．（臨界線量については後述する）この線量は臨床的にも使用される量であるから尚一層好都合である.

24時間々隔で 300r 3回反覆照射した場合には第1及び第2回照射の第1効果は各々殆んど同じで，第3回照射にのみ差が見られた．第1効果曲線より判定すればレ線抵抗性細胞が割合多く残存して感受性細胞は死滅したような感じがするけれども，此の種を数代他のラツテに移植して同様な実験を繰返すと又元の第1回照射時の第1効果曲線と殆んど同じになつて，第3回反覆照射後の第1効果曲線とは一致しない．3回反覆照射実験の照射直前の腫瘍細胞 2,000個中の分裂細胞数の比を見ると（第2表）

96.8：84.0：63.0＝1：0.87：0.66

であつて，照射回数に比例して略々直線的に減少しているが第4回照射以後はレ線障害による全身衰弱で急速に死亡するため不明である．斯様に略々直線的に減少したる後，尚多量の線量を追加しても，減少しない或る一定数の分裂細胞が残存するならばレ線抵抗性細胞の混在があると考えても良いであろう.

なお牟田[6)]，草住[9)]の実験のように，第1効果の

みでなく第2効果まで観察するならば著明な差が現われるものと思われる．実験の結果，牟田は次のように言つている．第1効果が後退し，第二効果が前進する現象の原因には，大量照射によるラツテの弱り，反覆穿刺による刺戟，日週期等について検討した結果，一寸理由がわからないと述べ1回照射量 200r の場合の結論として第1効果には大体変りなく，又中間期の長さにも変りないが第2効果に於て3回反覆照射すると，第2効果の波の週期が短かくなるようであると言つている．又草住[9]も累代移植照射で同様な成績を得ているが原因についてはふれていない．石館，吉田[12]の吉田肉腫腹水細胞に対するナイトロミンの腹腔内注入実験で，どうしても死滅しないナイトロミン不感受性細胞が少数生き残り，それが又再生を開始すると述べているが，この点レ線抵抗性細胞と相通ずるものがあるように思われる．

累代照射移植の実験を行う場合には，照射後如何なる時期に移植を施行するかゞ問題になる．草住[9]は吉田肉腫腹水細胞でレ線照射後3時間目が分裂細胞数が最低値になるとの理由から3時間目に移植を行つた．

又 Sugiura[13][14] は Sarcoma 180 を用い in vivo で1,500r 照射を行つた後，移植迄の経過時間に従つて移植率が低下すること，即ち照射直後（15分～60分）では80%，24時間後では60%，3日後では35%，5日後では20%，7日後では10%となつている．斯様な傾向は吉田肉腫でも当然考えられるから私の行つた 300r 照射に於いてもレ線感受性の高い腫瘍細胞は死滅して，レ線抵抗性の細胞のみが生残る可能性があるため照射後24時間目に移植を行つた．

癌腫細胞の放射線感受性とその構造的変化との関係については，已に Ferraux, Regaud & Samssanow[1][15] によつて実証すべきものがないことが述べられている．

吉田肉腫腹水細胞の累代照射移植の実験で累代照射総計レ線量30,600r を72累代に照射した故，1累代当り平均 425r 照射したことになるが，此の照射初期と 30,600r 照射後の腫瘍細胞を形態的に比較しても特に変化があると思われる点は見当らなかつた．結局レ線抵抗性細胞と，そうでない細胞とを形態的に區別することは出来ない為に，或る Stress（此の場合はレ線）を加えてそれによる機能的反応から判定することが一番妥当な方法であると思われる．それで私はその判定方法として前述の Alberti & Politzer の言う第1効果を利用して，実験に最も都合の良い，換言すればレ線感受性の度合を區別することの出来る線量として 250r～ 300rを吉田肉腫腹水細胞に対する臨界線量と呼んだが，この場合の臨界線量とは，この線量照射では大部分の腫瘍細胞は一時的に機能は停止するが，大部分は死滅から免かれて正常機能に復する．併しこれ以上の線量では障害が大きく死滅細胞も出現すると言う線量を現わす意味である．

以上のような理由により1回照射量を 300r と決めて照射した次第である．第1図よりわかる如く照射線量が少量になるに従つて第1効果曲線は，時間軸の方向に移動した分だけ作用線量効果が少ないことになる．換言すれば同一線量照射の場合には移動した分だけレ線抵抗性を獲得したと言えるであろう．併しながら，第1効果曲線が時間軸の方向に移動する原因としては，分裂中の細胞が分裂過程中に於いて遅延する場合にも起り得ることである．小原[17]は吉田肉腫腹水細胞の有糸分裂経過に及ぼすレ線の影響を直接位相差顕微鏡下で観察した結果によると，100r，300r 照射例では，分裂経過は機序通り進行し障害像を示さずに完了するも，500r 照射例では前期の分裂細胞は分裂進行の障害を受け始めると言つている故，私の実験の照射量 300r では分裂経過の遅延はないものと推定されるが，反覆照射及び累代照射の場合に於ける斯様な実験報告がないため尚検討の余地があると思われる．

吉田肉腫のように細胞世代（分裂週期）の短かい細胞（16～44時間）[18][19][20]での実験は細胞自体が放射線抵抗性を獲得すると仮定しても，1世代に獲得する放射線抵抗性は微々たるものと推定される，宿主は累代的にかわるけれども，細胞世代はラツテ1累代当り6日，分裂週期を20時間と仮

定するならば72累代中に約 520世代経過することになる．実際にはもつと多いと推定されるが，斯様に多くの世代を経過する間に得る放射線抵抗性が染色体異常 Chromosome-aberration 又は Point mutation のいづれであれ遺伝質構成変化が成立するならば，前述の累代照射移植の実験成績よりも著明に第4図の皮下結節性腫瘍の第1効果曲線のように変化してもよさそうである．

実験結果がそうでないところから見ると突然変異ではなく，腫瘍細胞の放射線習慣性の現われではなかろうかとも思われるが一考を要する．その理由としては，自然突然変異と同様すべてゞはないが大部分の放射線突然変異は正常遺伝子よりもずつと優性度が低い（即ちヘテロで表現が弱い）のであると Muller[21] が言つているところより推定するに，レ線抵抗性細胞が出現しても数世代で消滅してしまうのではなかろうか．上述の推定のようにレ線抵抗性細胞が数世代だけ生存しているなら実験結果が一応一致することになる．一方，放射線習慣性の問題については，世代の長い細胞には現われるであろうが，短かい細胞では一寸疑問である．此の点について，間島[23)24)25)]はマウスに於ける細胞世代の長い肝実質細胞のグリコーゲン含有量とレ線照射との関係より，レ線習慣性の有無を研究した結果，細胞が獲得する放射線習慣性は照射間隔が同一であれば分割量には関係せず，総線量に比例して強くなり，総線量が一定の場合には照射回数に比例して細胞習慣性は強くなると言つている．吉田肉腫に於いてもこのレ線習慣性を得る可能性は充分に考えられるが，何分1世代が16～44時間と言う短壽命であるため，レ線習慣性を得たかどうかを判定する適当な実験方法が見当らない．

細胞間質の異なる場合の実験にも吉田肉腫は極めて便利であつて，前述のように腹腔内に入れゝば腹水を細胞間質とする腹水腫瘍となり，又皮下に注入すれば皮下結節性腫瘍となり細胞間質は結合組織よりなる．その他の部位にも自由に作ることが出来る．本実験に於いては移植種を同一として，細胞間質の異る場合のレ線感受性の相異を見るために，腹水腫瘍と皮下結節性腫瘍について行つた結果第4図に示す如き成績で即ち，皮下結節性腫瘍に対する 300r 照射の第1効果は，第1図に示す各線量の第1効果曲線と比較して見ると腹水腫瘍に対する 200r 照射例に比適する故，皮下結節性腫瘍のレ線感受性は腹水腫瘍の約$^2/_3$と言うことが出来る．尙この両者の第1効果曲線を詳細に比較して見ると，結節性腫瘍は初期の減少が割合に緩慢であり，中間期が約80分のところに現われ両者共大体同じであるが，第2効果では早く恢復している．斯様なレ線感受性の相異をもたらす原因として

① 腫瘍細胞間質の相異とそれに伴うレ線の直接作用と間接作用．

② 皮下結節性腫瘍の部分的標本摘出による残存腫瘍に及ぼす影響

等が考えられるが，②の場合は第2効果が順調に現われる点より考慮する必要がないものと思われる．問題は主として①の場合である．

先づ細胞間質についてゞあるが臨床的に屢々遭遇する例としては，乳癌又は子宮癌のレ線治療の場合に常に湿潤しやすい腋窩や外陰部は他の部分の皮膚よりも同一レ線量に対して感受性の高いことや，圧迫照射の有無によつても皮膚の感受性が変化することである．此等を考え合せても，腹水中に浮遊する腹水腫瘍細胞は結節性腫瘍細胞よりも感受性が高いであろうことは想像される．

Failla[14] は Sugiura[13] の実験，即ち Sarcoma 180を用いて in vivo で照射された腫瘍と in vitro で照射された腫瘍細片とでは前者の感受性は後者の約$^1/_2$に等しい事実より次の様に言つている．

腫瘍が in vivo で局所照射されると，直接作用と間接作用である腫瘍床（Tumor bed）及び全身としての宿主からの作用があると言つている．保市[26]は放射線間接作用の研究として，吉田肉腫の皮下腫瘍のみを遮蔽して照射した場合，腫瘍周辺より 0.5cm，1.0cm及び 1.5cm 余計に遮蔽して照射した場合等についての実験で，1.0cm迄は発育阻止効果が認められ，1.5cmでは効果は認

められなかつた．その結果腫瘍は勿論であるが，その他の照射部位からも作用物質が生産され，この作用物質が障害的に働くのは腫瘍に極く近い部分に生じたものに限定され，腫瘍周辺を照射する際，腫瘍の発育阻止効果には照射部の面積には無関係であると言う，Russ & Scott[27] の説等を引用すれば，腹水腫瘍は流動性であるから皮下結節性腫瘍よりも尚一層作用物質に接し易い状態にある故，間接作用はそれに伴つて大になるわけである．又予めレ線照射した部位に移植すると殆んどが失敗に終る点よりも間接作用を肯定することが出来る．

Failla[14] は細胞が放射線によつて死ぬ場合について，Sarcoma 180に1,500r 照射して観察した結果，照射後24時間目頃より漸次膨化現象が起り，3日目には照射前の12倍にも膨化して7日目には破壊する現象を次のように言つている．細胞内物質は放射線によりイオン，分子，及び微粒子の数の増加によるコロイド状態の変化と共に，細胞膜の透過性の変化のため，細胞内の浸透圧の増加現象を来す結果，膨化現象が起り且つ又染色体の異常が死に至らしめると述べている．此れについて Sugiura[28] は同じく Sarcoma 180で腫瘍内に蒸溜水を注射して，レ線照射を行うと感受性が上昇すること，換言すれば照射効果を高めることが出来ることである．この他に高張液又は低張液を注射してレ線照射すると，低張液の方が感受性が高い等の成績を得ている．

実際に吉田肉腫腹水細胞の累代移植中に，レ線照射後腹水細胞が膿縮して来る場合と，非常に淡くなつて水様になつて来る場合の2通りを経験した．膿縮した場合には腫瘍細胞は充実性腫瘍を押し潰したように沢山あるが，淡い場合には殆んど消失していて，たまに発見された細胞は膨化していて非常に大きい．斯様な事実より腫瘍細胞以外の部位に放射線が照射された場合，腫瘍細胞を取囲んでいる間質に作用物質が拡散溶出する媒質（medium）の性質，即ち腫瘍細胞間質が重要な鍵を握ることによつて，レ線感受性が左右されるものと思われる．

又 Montgomery & Warren[29] は Lymphsarcoma 6C3HEDでの実験の結果，獲得性放射線抵抗の成立機構は腫瘍細胞自体に対する放射線の直接作用よりも宿主の反応の結果として，多分宿主と腫瘍との変化であろうと言つている．尚間接作用効果として保市[30]は被照射吉田肉腫の腹水上清を他の吉田肉腫動物腹腔内に大量注入した時の作用がレ線照射時と同様な作用のあることを確めている．

上述の様に癌腫細胞を支えている細胞間質がレ線感受性の鍵を握るわけであるが，支柱組織である結合組織については，小山[31][32][33][34]は皮下組織に対するレ線の作用を二十日鼠を用いて，小量の30r より大量の2,000r までの1回照射並びに反復照射による反応についての研究の結果，従来結合組織は放射線感受性の低いものと考えられていたが機能的には相当に感受性があり，小量では線組球及び組織球の増加，中等量では著明な陰性期を経て後増加し大量では減少の一途を辿り麻痺状態となる．斯様に機能的に相当感受性のある結合組織と癌腫細胞との関係について今井[35]は臨床的に癌巣と間質に分けて，癌実質の発育様式と共に，それに対する間質の反応態度より C型（Cirrhotic form），P型（progressive form）及びL型（Lymphatic form）に分類した．赤崎[36]は斯る癌巣周辺部に於ける発育像の分類 C.P.L. と予後とがよく一致し，此の順で悪化することを認めている．

結合組織の増加が放射線感受性を低下せしめる原因について，Windhalz は照射された腫瘍細胞世代は，その囲辺に再生された結合組織（fibrosclerosis）の間質の栄養的悪条件を克服し得る場合は生存し，それが出来ない場合は死滅する．同様な理由により転移巣は原発巣よりも感受性が低いと言つている．Elward & Belair[37] も同様に生活環境の栄養について述べた上で血管に乏しい組織，例えば骨，軟骨等を間質とする腫瘍は特に放射線抵抗性であると言つている．

尚腫瘍細胞自体の放射線抵抗性獲得については Windholz は咽頭粘膜をレ線照射によつて，一次的に破壊した後に新しく異分化した上皮性構造が

再現し，この細胞は最早前回の照射量では破壊されずに再生する能力を有すること．又 Cathie[38]は臨床的に 5,500例の癌腫組織標本と放射線感受性との相関々係について調べた結果，感受性が変化するのは癌腫細胞の化成 (transformation) によつて現われると言つている．

吉村[37]は腹水腫瘍の吉田肉腫[40]，臼淵肉腫及び武田肉腫[41]の3型を用いて，放射線感受性は分裂時間又は分裂週期の短かい程小である結果を得ている．

結局，同一細胞世代で放射線感受性に変化を与え得る要因は細胞自身の変化よりも，その生活環境に左右されるから放射線療法には第2の好機会[42][43]なしとする明言は正に妥当のものと思われる．

IIX 結　論

レ線抵抗性細胞の出現は，如何なる原因によるかを吉田肉腫を用いて実験的に追求した結果次の通りである．

1) 吉田肉腫腹水細胞の臨界レ線量は大体 250 ～ 300r である．

2) 吉田肉腫細胞自身のレ線抵抗性獲得は，一応得られるも，その細胞は劣性遺伝のため数世代で消滅するものらしい．

3) レ線抵抗性の変化は細胞自身よりもむしろ細胞周囲の生活環境，即ち栄養状態並びに細胞間質の相異が主なる原因であると考えられる．

本論の要旨は第17回日本医学放射線学会（昭和33年4月）に於て発表した．

IX 文献

1) Windholz, F.: Radiology 1947, 48, 394. —2) 吉田富三：吉田肉腫，1949，寧楽書房．—3) Alberti, W. & Politzer, G.: Arch. Mikr. Anat. 1923, 100, 83. —4) Abberti, W. & Politzer, G.: Arch. Mikr, Anat. 1924, 103, 284. —5) 牟田信義：日医放誌，1950, 10(1), 30. —6) 牟田信義：日医放誌，1951, 11 (3, 4), 35. —7) 増山元三郎：少数例の纏め方と実験計画の立て方，1950. 河出書房．—8) 貴家貞而：日医放誌，1952, 12(8), 8. —9) 草住隆治郎：日医放誌，1953, 13, 574. —10) Canti, R.G. &Spear, F.G: Proc. Soc. B. 1929, 105, 93. —11) Kaplan, I.I.: Clinical radiation theraphy 1949, 90. —12) 石館守三，吉田富三，他3名：癌，1954. 45, 484. —13) Sugiura, K.: Radiology 1937, 29, 352. —14) Failla, G.: Radiology 1947, 48, 398. —15) Ferroux, R., Regaud, C. & Samssanow, L.: Radiophysiologie et radiotherapie 1927, 3, 278. —16) 小原準之輔：日医放誌，1955, 15, 624. —17) 佐藤春郎，熱海明，他2名：癌，1952, 43, 303. —18) 岡田重文，牟田信義：日医放誌，1954, 14(1) 79. —19) 松本健二：日医放誌，1957, 17, 1281. —20) Muller, H.J., 伊藤隆訳：自然，1956, 11(6), 14. —21) Mullr, H.J., 伊藤隆訳：自然，1956, 11(7), 24. —22) 間島峻三郎：日医放誌，1954, 14, 396. —23) 間島峻三郎：日医放誌，1954, 14, 506. —24) 間島峻三郎：日医放誌，1954, 14, 547. —25) 保市均：日医放誌，1955, 14, 827. —26) Russ & Scatt: Brit. J. Radiol. 1940, 13, 267. —27) Sugiura, K.: Am. J. Roentgenol 1940, 43, 533. —28) Montgomery, P. óB. & Warren, S.: Radiology 1953, 60, 421. —29) 保市均：日医放誌，1953, 13, 89. —30) 小山豪：日医放誌，1951, 11 (3, 4), 40. —31) 小山豪：日医放誌，1957, 17, 86. —32) 小山豪：日医放誌，1957, 17, 339. —33) 小山豪：日医放誌，1957, 17, 790. —34) 今井環：臨床と研究，1951, 28, 5. —35) 赤崎兼義：日産婦会誌，1953, 5, 7. —36) Elward, J.F. & Belair, J.F.: Radiology 1937, 33, 450. —37) Cathie, I.A.B.: Radiology1939, 32, 425. —38) 吉村誠治：日医放誌，1956, 15, 1038. —39) 臼淵勇他3名：癌，1952, 43, 130. —40) 武田勝男他5名：癌，1952, 43, 132. —41) Paterson, R. et al.: Brit. J. Radiol. 1936, 29, 353. —42) 塚本憲甫：日医放誌，1957, 17, 435.

On a Study of Radiation In-Sensivility
(Second Report)

By

Kenji Matsumoto

From the Department of Radiology, Faculty of Medicine, Tohoku University, Sendai.

(Director: Prof. Y.Koga M.D.)

On the experimental studies of the acquired radio-resistant tumors were due to

the mechanisms, by means of Yoshida's SARCOMA, then the result were in summary as follows.

1. The critical X-ray dosage* of Yoshida's SARCOMA (ascites form) cells were about 250 r–300 r.

2. Acquired radio-resistant cells of the Yoshida's SARCOMA themselves were obtained temporary, but it may not disappear for several generations, on account of the cells were of lower heredity.

3. Variation of radio-resistant of the tumor were not cell's themselves, but consequently it may be consider that of a cause were the condition of life of surrounding tumor cells, i.e. condition of nutrition, and difference of interstitial tisue.

* Critical X-ray dosage are mean no killing cells, temporary it's function make a stop, but all cells recover after certain times and return to normal life.