



Title	放射線感受性に関する実験的研究 第1編 X線前照射がマウスのX線致死に及ぼす影響について
Author(s)	山本, 弘毅
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1959, 19(7), p. 1382-1391
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15550
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

放射線感受性に関する実験的研究

第1編

X線前照射がマウスのX線致死に及ぼす影響について

岡山大学医学部放射線医学教室（主任 武田俊光教授）

専攻生 山本 弘毅

（昭和34年7月7日受付）

第1章 緒言

悪性腫瘍の化学療法は最近著しく発達しつゝあるが、未だ満足すべき域には達していないので、放射線治療は悪性腫瘍患者の漸増と共にますます重要性を加えつゝある。しかるに我々が悪性腫瘍の放射線治療にあたつて最も困惑を感じることは、放射線治療の初期には著しく反応した腫瘍が治療の回数を重ねるにつれてその効果が現われ難くなる現象を呈し、治療の目的を十分に達することができないことがある。この現象については放射線治療の歴史始つて以来、臨床家が経験的に認めている事実であるが、腫瘍細胞自体が放射線抵抗性を獲得するものか否かに関する我々の知見は極めて乏しく、僅かに Glücksmann, A.¹⁾, G. Schubert一派²⁾、金田³⁾、木村⁴⁾等がその解明に努力しているに過ぎない。

武田教授もこの問題には早くから注目されていて、木村⁵⁾、宇田⁶⁾等の研究業績の発表を見、これらを基礎として時間的因子を利用してY-T式照射術式を考案して、臨床上に用いて大いに成果をあげている。即ち木村⁵⁾は浜崎氏ケトエノール物質を指標としてマウス諸臓器の放射線感受性を検索して、この方法が大いに有用なることを発表し、更に宇田⁶⁾は之を利用して、マウス肝臓の時間的因子を研究し低感受性細胞を障害するには間隔因子が重大な関係を有することを発見し、72時間毎に低感受性細胞を障害するには最も線量的に経済的であることを発表した。又間島⁷⁾はマ

ウスの肝細胞中のグリコーゲンの消長を指標として、X線を数回乃至十数回照射して、約1000rに及ぶならば1カ月の休止期間の後に再び加えられた大量一坐全量照射によるX線障害に対して肝細胞は著しく習慣性を獲得していることを実験的に証明した。私は放射線治療に重大な関係を有する放射線抵抗性について究明せんとして実験を行い、いさゝか知見を得たので、こゝに発表して大方諸賢の御批判を仰ぎたいと思う。

私はこの問題を解明するにあたつて、本編においては生物体にとって最も厳肅なる現象であるところの「死」即ち「放射線死」をもつて観察の対象とし、次編においては生物体構成の最低単位である細胞として、放射線に最も鋭敏なるもの、一つと考えられている睾丸の精祖細胞を取扱うこととする。即ち本編においてはマウスに予め600r及び300rのX線全身照射を種々に分割して与え40日間の休止期間を設けた後、更に900rおよび550r一坐全量照射を行つて、マウスの死亡率、延命状態等がどの様に変化するかを観察して、マウスの個体が放射線抵抗性を獲得する状況を知ろうと試みた。

Coutard 氏⁸⁾の発表以来時間的因子が放射線生物学的作用に重大な関係を有することが知られているが、私はこの実験によつて合割因子が放射線抵抗性を獲得する上に著しい影響を有することを知つた。

第2章 文献的考察

放射線生物学的作用は細胞の個性及びその環境の如何によって大いに左右されるものである。それらの諸種の因子を挙げるならば、大約次の4群に分類することが出来るであろう（戸部⁹⁾）。

1. 酸素、光、温度、気圧、湿度等の自然環境因子
2. Cysteine, Cysteamine, Sodium cyanide, Monojod acetate, Thiourea 等の酵素化学的作用因子
3. 血液、脾臓、肝臓、骨髄、胚組織等の臓器因子
4. 副腎、下垂体、間脳、自律神経系等の全身反応因子

さて原子エネルギーの開放以来、放射線大量被曝から生命を守るにはどのようにすべきかという問題が論ぜられるようになつたが、この問題の研究には二つの方向がある（若林他¹⁰⁾）。即ち一つは最近発展した放射線化学の理論に基いて出発したものであつて、放射線生物学的作用は生活体の酸化状態と密接な関係があるとして被曝時に酸化状態を低下させることによつて放射線障礙から逃れようとするものである。即ち上記因子の1)及び2)を利用しようとするものである。これらは Lea D, E.¹¹⁾ を始めとして、Weiss, J.¹²⁾, Patt A.M.¹³⁾, Gray, L.H.¹⁴⁾ 等によつて推進せられた研究成果によるものである。他の一つの方向は、放射線致死過程において生体内に起る反応から考えて出発したもので前記因子の内の3)及び4)を利用しようと企図するもので、動物が放射線の大量被曝を受けた際その生体内に起る反応（例えば血管障碍、新陳代謝障碍、肝臓、脾臓障碍、自律神経系失調、菌血症等）を軽減しようとするものである。このような意味から放射線障碍に有効とされている手段は多数あるが、その中で主な薬物を挙げれば次のようである。Flavonoide (Vitamin P, Rutin), Desoxy corticosterone, アドレノクローム AC-17, Vitamin K, Hodsttin, Vitamin B₁₂, Streptomycin, Tetracycline, サルファ剤等の抗生物質、抗ヒスタミン剤、クロルプロマジン等である。

以上の如く第3第4の因子を利用して、放射線に対する生体の感受性を変化させることが可能であるが、生体にX線自身を照射することによつて変化させることも考えられる。

化学製剤を長期間連用すると生体はその薬剤に対して所謂「慣れ」の現象を呈して驚くべき大量に耐えられるようになることがある。近時抗生物質の長期間大量使用による細菌の耐性株の出現が注目されている。又生体は外来の反復される物理的な刺戟に対しても同様に「慣れ」の現象を呈することは周知の事実である。他方X線生物学的作用には間接的化学的作用を有することも周知の事実であつて、X線の少量を反復照射することによつて生体に「慣れ」の現象を誘発させ得る可能性が推定せられる。又X線の少量照射は生体の機能亢進作用を有するので、此の作用を適当に利用することによつて、X線大量照射に対し生体反応の低下により照射影響が少くなることも当然考えられる。

X線の作用機構には間接作用があることは以前から言われており、本邦においては若林¹⁵⁾は一連の放射線生物学的間接作用の研究を行い、X線有効物質を取出したと報告した。該有効物質は臓器特異性を示さず肺臓の他睾丸、骨髄及び皮膚等の所謂放射線感受性が大であるとされている臓器からも生ずるものであり、恐らく核蛋白の分解産物で分子量の大きいものであろうと想像している。教室の山本¹⁶⁾は年来X線障碍の研究を行つているが、遂にX線照射家兎より或る種の物質を抽出することに成功し、その研究実験を鋭意続行中である。今までに判明したところによると、該物質を動物の血管内に注入することによつて正常組織はX線照射を受けたと同様な障碍を現わし、睾丸組織は甚しく破壊され吉田肉腫細胞も著明に破壊されて腹水の減少するのが認められた。斯の如くX線生物学的作用もその一部は照射により細胞内に産出される物質の化学的作用によるものであり、X線を少量ずつ長期間生体を照射することにより後に再照射されたX線に対して抵抗性を獲得させ得る可能性が推定される。近年長期微量照射によ

る生体への影響に関する研究が散見されるが、青見¹⁷⁾はマウスに毎日1r及び2rを90日間連続照射後550r一時大量照射を行いその後30日間の死亡率及び体重の変化を観察して、長期微量照射群は明かに死亡率が低くX線に対して抵抗性が出来たと述べている。山内¹⁸⁾はマウスに毎日10r, 5r, 3r, 2r, 1rをX線照射し各々総線量を50rとし、次に100日間の休止期間を設けた後に550r一時照射を行つて死亡率を見たが生命の延長は認めなかつた。次に生後11日目の幼若マウス体重約3~4gのものに毎日2r, 1r, 0.5r/day X線照射を行い、総線量を50rとし100日間の休止期間の後に550rを一時照射したところ生命の延長は認めず、体重の増加もなかつたが0.5r/day群は後に一時大量照射した際の死亡率(LD_{50}^{30T})は低下し、X線に対する抵抗性を認めている。前田¹⁹⁾は「X線貧血に於ける強度時間相関に関する実験的研究」において、海猿に3r/day群は410日間に1230r, 2r/day群は381日間に762r, 1r/day群は21及び24カ月間に620r及び711rを照射し、3r/day群の1例が約380日間の照射によつて赤血球数の半減を示したが、他は3群ともに半減に至らず、殊に1r/day群及び2r/day群は赤・白血球ともに減少の傾向さえ認められず、体内におけるX線エネルギーの減衰が $rt^{-0.76}$ であるという理論により1, 2, 3r/day群の残留エネルギーを知るために既知の減弱係数を有するX線強度10r/dayをもつて補充照射を行い、その平均日数を3r/day群は27日、2r/dap群は65日、1r/day群は100日と算出した。この補充照射日数は未照射動物における10r/dayの平均半減照射日数70日と比較勘案するに $t=1400r^{-1.31}$ よりも遙かに過大の照射に耐えていることになる。この傾向はX線量の少いもの程著明であり、3r/day群では照射継続中にも拘らず白血球数は増加の傾向がある。これらの事実は長期間微量照射動物におけるX線感受性の低下即ち「慣れ」の現象を示すもので、5r/day以下にはSchwarzschild氏(1899)の法則が適用出来ない原因には長期微量照射によるX線感受性の低下が主なる役割を

演じており、この傾向は耐容量への移行を示唆すると結論している。大町²⁰⁾は家兎にX線0.55r/day照射を最長20カ月間に亘つて行い、淋巴球絶対数は1年後には増加を示し、脾臓は網内系細胞の増成を既に6カ月にて現わし、照射の進むにつれて強く発現するのを認めており、これは脾臓、肝臓の間質結締織の増殖を伴わないので炎症による反応とは考え難く、放射線に対する組織抵抗性の亢進と考えられると述べた。教室の宇田⁶⁾は放射線低感受性組織とされているマウスの肝組織を用いて実験し、カルボール、フクシン沃度染色法により証明される浜崎氏ケトエノール顆粒の検索及び一般組織学的検査、更に家兎を用いて諸種肝臓機能検査を行い、時間的因素を研究して、72時間毎隔照射が最も強く肝組織を障害することを認め、この照射間隔は癌治療にも応用し得ると述べ間隔因子が重要なことを強調した。この中で氏は更に、肝臓に200r照射すると既に木村氏⁵⁾により唱えられた様に肝実質細胞の機能は低下し従つて肝細胞は細胞機能面から見ると決してX線感受性は低くない。照射後9~12時間で細胞機能障害は恢復に向うが、この時細胞機能は正常より著しく亢進せる状態が見られる。従つて此の時期は当然X線感受性が高まつてゐるものと考えなければならない。分割照射で時間的因素を此の期間に置くと第2回照射は強く作用するが、機能低下時に置かれた場合は第2回照射の作用は低下する。従つて第1回照射の影響を利用して第2回照射の作用を1より大とする事も小とする事も出来る。換言すると低X線感受性細胞は放射により人工的にX線感受性を高め、照射の時間的因素の組合せで線量の浪費を防ぐ事が出来る。

又間島⁷⁾はマウスに少量又は中等量のX線を照射して約1000rに至れば、1カ月の休止期間の後に加えられた一時大量照射(1200r)に対して肝臓の一般組織像並びに肝細胞内グリコーゲン含有量を検索して、著しく肝細胞のX線習慣性を獲得したことを報告した。Raper²¹⁾は致死量以下のβ線照射を予め加えておくと、致死量のβ線照射による死亡を増加させると発表したが、E.P.Cro-

nkite et al²²⁾は1週間隔で144rを3回照射し30日の休止期間の後に703rを照射して, LD₅₀^{28T}を観察したところ、対照群の死亡率41%に対し実験群のそれは26%で明かに死亡率は低く耐容量の増加を認めたと発表したが、この現象に対する適切な解釈はない結論している。この程度の線量を照射して後に加えられたX線による死亡率の減少を認めた文献は私の調査し得たもの、内ではこれが唯一のものであつた。

第2章 実験準備及び実験方法

1 実験動物は十数代兄妹交配を経た雑系雄性マウスを1群につき20匹用意し15匹を実験に使用した。体重約16g—17gのものを選定し、1—2カ月間飼育して十分に環境に順応安定した状態となるのを待つて実験に供した。他の動物に嗜みつくものは除外し、出来るだけ体重及び年令差の少いものを使用した。体重は19g～20gとなつたものである。飼育箱は照射に便なる様に10匹宛の群育²³⁾²⁴⁾とし実験期間が長期間に亘るため飼育箱の清潔と通風に努めた。飼料は小米、小麦、魚粉、生野菜及び水を十分に与えた。我々は飼育室の完備したものがなく室温等を一定に保つことが出来なかつたので、死亡実験を行つた1カ月間は四、五及び九、十月の最も気候温和な季節に当る様に準備した。死亡の観察は朝夕の2回行つた。

2 照射方法

a) 照射箱 厚さ2mmの紙製。2.5×15×15cmの箱で、蓋及び横壁には多数の換気孔を設け照射中マウスが十分呼吸出来る様にした。この紙箱にマウスを収容し約40cmの高さを有する紙製箱上に載せて照射し背後散乱線の影響を除いた²⁵⁾。照射箱の周囲は含鉛ゴム布にて被覆した。

b) 照射条件 X線発生装置は東芝製KXC-18のⅡ型 管電圧 160KV P フィルター

0.5mm Cu + 0.5mm Al, 管電流 少量照射の場合は5mA, 大線量の場合は15mA, 半価層 0.82mm Cu, 線量率 6.4r/min 及び41r/min, 焦点動物間距離 50cm. 致死実験の際には正確な線量を照射することが必要であるが我々は積算線量計を有しなかつたので出来るだけ正確に努め照

射中東芝製深部線量計を用いて参考とした。

第3章 実験成績

第1節 900rによる致死実験

前照射総量	600r
分割回数	1, 2, 4, 10回
休止期間	40日
致死実験照射量	900r

前照射は1日1回とし前照射終了は各群同一日となる様に実験準備を行い致死量照射も各群共に同一日に照射出来る様に注意して観察に便ならしめた。(爾後の実験もすべてこれに準ずる)。

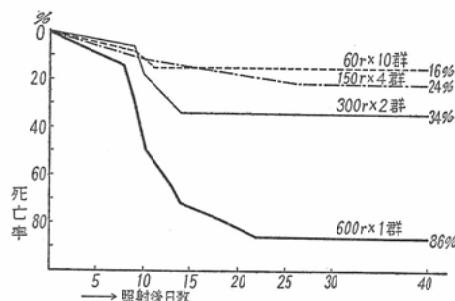
「1」 前照射による影響。前照射による死亡状況は第1図の如くである。

a) 600r×1回群 前照射のみにて86%の死亡を認めた。死亡開始は照射終了後第9日目、死亡の終了は第26日目、最多死亡日は第11日目で死亡開始より第3日目である。死亡曲線は順調な曲線を画き、死亡を免れたマウスは僅かに総数14匹中2匹である。

b) 300r×2回群 死亡開始が第11日目、終了第16日目 死亡率34%

c) 150r×4回群 第11日目に僅かに1匹が死亡したのみであるが第27日目にも他の1匹が死亡した。

第1図 前照射による死亡状況



d) 60r×10回群 死亡開始第10日目、終了第11日目。第31日目に2匹の死亡をみたがこれは下痢症があつたので照射による影響も考えられるが除外することにした。

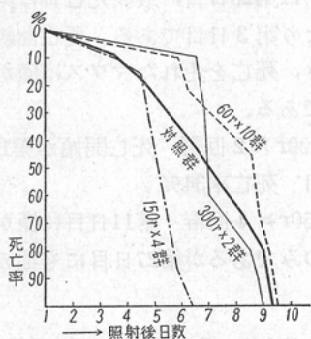
e) 対照群は1匹の死亡例も認めず。

「2」 1坐 900r 照射による死亡状況(第2

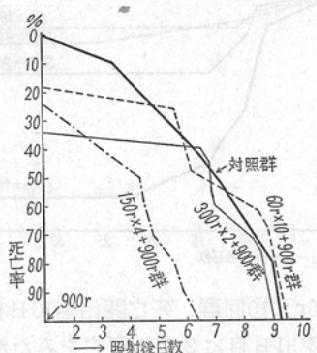
図)

- a) $600\text{r} \times 1$ 回前照射群 前述の如く前照射により死亡を免れたものは 2 匹であつたが、 900r 照射直前僅かな不注意のため逃亡し最終結果は得られなかつた。
- b) $300\text{r} \times 2$ 回前照射群 死亡開始第 5 日目、終了第 9 日目
- c) $150\text{r} \times 4$ 回前照射群 死亡開始第 4 日目、終了第 6 日目
- d) $60\text{r} \times 10$ 回前照射群 死亡開始第 5 日目、終了第 9 日目
- e) 対照群 (900r のみ) 死亡開始第 3 日目、終了第 9 日目。この間の死亡状況は緩かな曲線を順調に画いていいる。

第 2 図 900r による死亡状況



第 3 図 累積死亡率



この項の小括

各群共に前照射による死亡状況は順調であつて、照射分割回数に逆比例して死亡は進行してい

る。この事は前照射中 X 線に抵抗の弱いものが逐次死亡することも考えられるが死亡率が正しく分割量に比例し照射回数に反比例する点より見る時は照射回数が多くなるにつれ放射線抵抗性を獲得し死亡率が減少したと解すべきである。又 $150\text{r} \times 4$ 回群及び $60\text{r} \times 10$ 回群においては前照射終了後 30 日前後に 2, 3 匹の死亡例を見るがこれらは照射の影響とみなしても又除外しても余り問題とならないと思われる所以除外した。後照射の 900r 照射による死亡状況は前照射を加えた群は何れも死亡開始が対照群に比べると遅れている。即ち前照射による死亡と 900r による死亡との両者を合算して図を作製すると第 3 図になる。之は前照射によって X 線に抵抗の弱いものが淘汰されて比較的強いもののみが残ったためとも解釈されるが又一方前照射で放射線抵抗性を獲得したためとも思われる。 $150\text{r} \times 4$ 回群のみは他群と遊離している。即ち死亡開始は第 4 日目、終了が第 6 日目で死亡分布の幅が極めて狭い。つまり之は X 線の致死作用に対して却つて鋭敏になつたと解釈しなければならない。又各群共に延命効果は認められない。此の曲線をよく見ると $60\text{r} \times 10$ 回群が極く僅かではあるが曲線が右に偏しており多少有効の如くに思えたので $60\text{r} \times 10$ 回群において照射休止期間を 40 日から更に延長して 70 日間と十分の休養を与えて 900r を照射してみたが遂に生命的の延長効果は現われなかつた（死亡終了 9 日目）。従つて照射休止期間を 40 日置けば前照射の蓄積作用は先ずこの場合は除外して良いと思う。以上の如く 900r による死亡実験はマウスに対してはや過大の感があり現われるべき差異も十分に現わしえない恐れがあり、又前照射の影響として死亡を見る場合実験として芳しくないので次の実験を試みた。

第 2 節 550r による致死実験

前照射総量	300r
分割回数	1, 5 回
休止期間	40 日
致死実験照射量	550r
死亡観察期間	30 日間

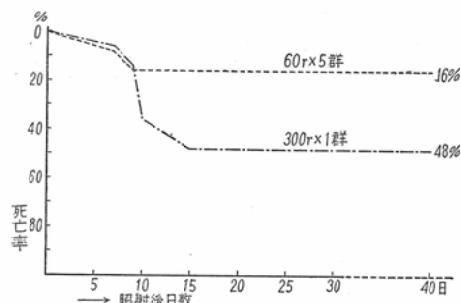
1. 前照射による影響（第4図）

a) $300r \times 1$ 回照射群は意外に多い死亡数を認め之のみによつて既に死亡率50%に及んだ。死亡開始は第7日目終了第15日目で、これがX線照射によるものであることはその死亡曲線を見ても明かであろう。

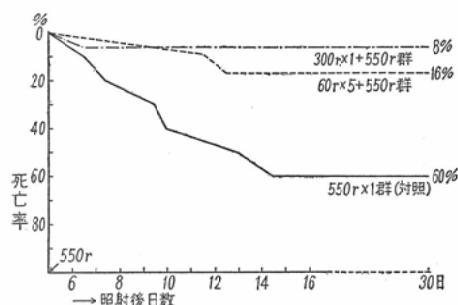
b) $60r \times 5$ 回群 死亡開始第7日目、終了第9日目で17%

c) 対照群には此の間1匹の死亡例もない。

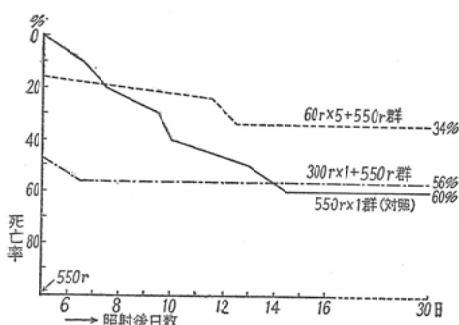
第4図 前照射による死亡状況



第5図 550r による死亡状況



第6図 累積死亡率



2. 550r 照射による死亡状況（第5図）

a) $300r \times 1$ 回前照射群 第6日目に1匹死亡した。全死亡率 56%

b) $60r \times 5$ 回前照射群 死亡開始第11日目、終了第12日目、全死亡率 34%

c) 対照群（550r のみ） 死亡開始第6日目、終了第14日目、その間の死亡進行状況は順調であつて $LD_{50}^{30T} = 60\%$

3. 第5図に前照射による死亡を加えた曲線が第6図である。

この項の小括

$300r \times 1$ 回放射群は1坐 550r 照射による死は極めて低率でこれのみをみるとX線に対して抵抗が現われているようであるが前照射による死亡を加えるならば全死亡率は対照群の60%と同率となつてしまふ。然るに $60r \times 5$ 回前照射群は1坐 550r による死亡例は $300r \times 1$ 回照射群のそれよりも多いが前照射による死亡例が少數のために両者を合計した全死亡率は僅かに34%に過ぎない。之は対照群及び $300r \times 1$ 回前照射群の60%に比べると明かに低率であつて有意義であると思われる。しかしながら此等とても実験終了後更に40日を経て 900r を1坐全量投与するに何れも第8日目迄に全例死亡し生命の延長は認められず、又第1節の実験における $150r \times 4$ 回群の如き生命の短縮現象も起らなかつた。この実験において $60r \times 5$ 回前照射が有意義であつたので更に次の実験を行つた。

第3節 550r による致死実験

前照射総線量 300r, 600r

分割回数 300r の場合10回

600r の場合20回

休止期間 40日

致死実験照射量 550r

死亡観察期間 30日間

即ち $60r$ を更に半減して1回前照射量は $30r$ として之を10回 ($30r \times 10$ 回前照射群) と20回 ($30r \times 20$ 回前照射群) 照射し40日間の休止期間の後 550r を1坐全量照射し、その死亡状況を観察した。

1. 前照射による影響

a) $30r \times 20$ 回前照射群は第20回目の照射終了後1匹の死亡をみた。又前照射終了後25及び28日に各1匹の死亡をみたが此等は照射の影響を全く除外することは困難であるが、混乱を避ける為めに除外した。

b) 対照群には死亡例はない。

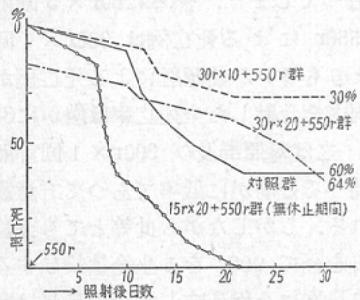
2. 1坐 $550r$ による死亡状況

a) $30r \times 20$ 回前照射群 死亡開始第12日目、終了第20日目、全死亡率64%

b) $30r \times 10$ 回前照射群 死亡開始第12日目、終了第22日目 全死亡率34%

c) 対照群 死亡開始第10日目、終了第22日目、 $LD_{50}^{30T} = 64\%$

第7図 累積死亡率



3. 体重の推移

致死量照射前と照射後10日目の未だ死亡例の現われない時期の2回測定した。 $30r \times 20$ 回前照射群は、1坐 $550r$ 照射前、平均体重が18.9g、照射後が12.9g、その差6.0g。 $30r \times 10$ 回群は $550r$ 照射前19.9g、照射後16.4g、その差3.5g。対照群は、1坐 $550r$ 照射前21.7g、照射後14.1g、その差7.6g。

第1表

550r 照射後10日目			
	赤血球数	白血球数	血色素係数 ザーリー
$30r \times 10$ 回十 $550r$ 群	340×10^4	500	53%
$30r \times 20$ 回十 $550r$ 群	300×10^4	400	40%
対照群 (550r)	345×10^4	100	54%

4. 血液像

$550r$ 照射後第10日目の各群の中から最も元気の良いもの1匹を選んで断頭しその血液像を検査した。第2表の如く $30r \times 20$ 回群は赤血球数 $300 \text{万}/\text{mm}^3$ 、白血球数 $400/\text{mm}^3$ 、ザーリー値40%。 $30r \times 10$ 回群は赤血球数 $340 \text{万}/\text{mm}^3$ 、白血球数 $500/\text{mm}^3$ 、ザーリー値53%。対照群は赤血球 $345 \text{万}/\text{mm}^3$ 、白血球数 $100/\text{mm}^3$ 、ザーリー値54%であった。

第2表

体重の推移(平均体重)			
	550r 照射前	550r 照射後10日目	体減少度
$30r \times 10$ 回十 $550r$ 群	19.9 g	16.4 g	3.5 g
$30r \times 20$ 回十 $550r$ 群	18.9 g	12.9 g	6.0 g
対照群 (550r)	21.7 g	14.1 g	7.6 g

この項の小括

$30r \times 20$ 回群は全死亡率が64%で対照の60%と殆ど同率であるが、 $30r \times 10$ 回群は34%で前2者に比較すると明かに低率である。又体重の変化をみるとこの間の状態がよく現われていると考えられる。即ち平均体重の減少率は、対照群が最大で7.6gであり、次いで $30r \times 20$ 回群は6.0g、 $30r \times 10$ 回群は対照群の僅かに半分の3.5gであり、更に血液像を比較すると各群共に、白血球数、赤血球数及びザーリー値の著減を示し、僅かに $30r \times 10$ 回群が血液像においては優秀であるに過ぎない。然るに $30r \times 20$ 回前照射群においては死亡率は、対照群とほぼ同率である。即ち前照射の総線量が600rでは、死亡率の低下を防ぎ得なかつたが、300rでは、分割が5回でも10回でも(1回量は60r及び30rとなる)殆ど同様に著明な死亡率の低下を認める。然るに1回線量は同じく $30r$ であつても、照射回数が10回から20回に増量すると、最早その効果は現われない。

第4章 総括的考察

私はX線の照射がマウスのX線に対する感受性を、どの様に変化させるかと云う問題に就いて実

第3表

	X線照射群	第1死亡日	最終死亡日	死亡を見た日数	50%死亡日	最終死亡率
A	60r×10回	9日	11日	2日		16%
	150r×4回	10日	26日	2日		24%
	300r×2回	9日	14日	4日		34%
	600r×1回	8日	22日	7日	10日	86%
B	60r×10回+900r	5日	9日	4日		100%
	150r×4回+900r	3日	6日	4日		100%
	300r×2回+900r	6日	9日	3日		100%
	900r×1回	3日	9日	7日	7日	100%
C	60r×5回	7日	9日	2日		16%
	300r×1回	7日	15日	4日	15日	48%
	60r×5回+550r	11日	12日	2日		34%
	300r×1回+550r	6日	6日	1日	6日	56%
D	550r×1回	6日	14日	6日	13日	60%
	30r×10回+550r	12日	22日	3日		30%
	30r×20回+550r	11日	24日	6日	13日	64%
	15r×20回+550r (Pauseなし)	7日	23日	5日	8日	100%
	550r×1回	10日	22日	4日	17日	60%

験した結果、次の様な成績を得た。

1. 総線量 600r を 1, 2, 4, 10回に分割して前照射し、40日の休止期間を置いた後に 900r を 1坐照射した致死実験においては、4回分割前照射群において生命短縮象を認めたが延命効果は認められなかつた。
2. 総線量 300r を 5回及び10回に分割前照射し40日の休止期間を置いた後に 550r を照射した致死実験においては明かに死亡率の低下を認め、致死量 X線に対する抵抗性を認めた。
3. 然るに 30r×20回前照射群に 550r 照射した死亡率は殆ど対照と同率である。青見¹⁷⁾山内¹⁸⁾は X線微量長期間照射は X線による死亡率を低下せしめたと云うも、私の場合は逆に死亡率を高めた結果となつたが、之は分割量が極めて微量であるため放射感受性の高い細胞を破壊し得ないで逆に X線抵抗性を獲得したゝめではないかと思う。茲にマウス致死実験の複雑さと深い謎が存在する如く思われる。

以上を総括するに、第3表 A に示す如く 600r を 1坐で照射するより同量の X線を 2~4~10回

と分割し照射した方が死亡率は遙かに少くなる。このことは第3表 C 総量 300r の場合にも云える。之等は明かに分割照射中マウス自体に放射線抵抗性を獲得した結果であると考えられる。又分割照射回数の多くなるほど死亡率が之に比例して低くなるのは、抵抗性獲得が強くなることを示すものであると考えられる。

前照射後40日間の間隔を置いて更に1坐で 900r 又は 550r 照射するに、550r 照射群は第3表 C,D の如く明かに死亡率が低下し、前照射せるマウスは抵抗性を獲得したと考えられるが、1坐で 900r 照射せるものは全部死亡し、この程度では抵抗性獲得は著しく強いものではないことが判明する。之等実験において、X線に弱い系例のマウスは前照射中死亡し、本実験では淘汰された強いものゝみが生き残つたとの懸念もあるが、前照射中及び致死 900r 又は 550r 照射後の死亡率は何れも比例的に低下せる点よりみて、前照射中に抵抗性を獲得したものと解して差支えないと思う。然るに第3表 D に示す 30r×20回及び 15r×20 前照射し之に 1坐 550r 照射せるものゝ死亡率は

対照より高い。前照射15rにおいては100%の死亡率を示す。然るに30r×10回前照射せるものに1坐550r照射せるものは対照の半分の死亡率である。

前照射に15r×20回照射せるものが抵抗性を示さなかつたのは休止期を設ける事なく直ちに致死量を照射したためにX線作用が累積したものと考えられる。然るに300r×1回及び30r×20回前照射せるものが殆ど対照と死亡率が同率であるとの理由について説明することは極めて困難であるが、放射線抵抗性の実験は個々の細胞を目標とすべきであつて、マウス致死実験の如く全身照射を行う場合は抵抗性の外に種々の因子を考えなければならない。

放射線致死の機転に關し、Andrew. H. Dowdy et al²⁶⁾によれば1) 最初の1週間以内に死亡するのは Shock によるものか、或いは激しい化学的変化を伴つた組織の強い破壊によるものであろう。2) 第2週以後に起る放射線死は前者とは全く異つたものによるらしく、敗血症と出血を最も重要な死亡因子と考えていると云い、いまだ決定的な説はない。そこで考えられることは、放射線感受性の低い、而も細胞生命の長い肝細胞の如きは、個々の分割照射では細胞は死滅せず、間隔因子中に恢復するが、それと同時に放射線抵抗性を獲得し放射線に対し次第に抵抗するようになる。然し、淋巴球の如き放射線感受性の極めて高い細胞は、個々の分割照射量によつても破壊され、又それ自体も細胞生命が短く数時間内に次々と新生される細胞により補充される。従つてこの新生細胞には放射線抵抗性はない。橋上²⁷⁾は細胞が獲得する放射線抵抗性は放射線感受性の低い細胞のみで極めて高い放射線感受性を有する細胞には放射線抵抗性はできない。従つて、照射の時間的因子は之には作用しないと云つてゐる。そこでマウス致死実験の如く、極めて多種多様の細胞が之に関与する場合は、分割因子、間隔因子等が之に關係し一律には云えない。この事が原因ではあるまいと考えられ、今後の実験に重要な問題を提出したものと思う。兎に角マウス致死実験では前照射

に用いられる総線量は300r—400rが適當である。又分割回数が少くなれば照射間隔を大とする必要がある。なお間島²⁸⁾は60rを照射し総線量が1000r内外に達した時、肝細胞は著しくX線作用に対し習慣性を獲得したと報告せるも、之は前述の如く観察の対照が肝細胞であるためと思う。

結論

1 分割量を30r～60r、総線量が300r迄は前照射マウスのX線死亡率を著しく低下させ生体のX線抵抗性増強をX線自体で惹起させる。

2 分割量15×20回の前照射で休止期間のないものでは、逆にマウスのX線死亡率を高める。之は放射線感受性の極めて高い細胞群が、前照射中X線抵抗性を獲得せず、頻回照射により細胞破壊が持続集積した結果と思われる。

3 分割照射法による組織障礙は細胞の放射線感受性と個々の分割量との間に重要な関係が存在する。

稿を終るに臨んで終始御懇意な御指導並びに御校閲を賜つた恩師武田俊光教授に深甚な謝意を表すると共に多大の御援助を戴いた山本助教授並びに教室員各位に感謝の意を表します。

(本論文の要旨は日本医学放射線学会第18回総会において宿題報告の一部として武田教授により発表された。)

参考文献

- Glücksmann, A. and W. Stanley, J. Obstetr. Gyn. Brit. Emp. 55 : 5. — 2) G. Schubert, Zeitschrift für Krebsforschung, Bd. 60, S. 216—233 (54). — 3) 金田：日医放会誌, 18巻5号, 765. — 4) 木村：日医放会誌, 17巻5号, 18巻5号. — 5) 木村：日医放会誌, 11巻5号, 14, 6号, 3, 4号. — 6) 宇田：日医放会誌, 12巻11号, 13巻2号, 5号. — 7) 間島：日医放会誌, 14巻6号, 8号, 9号. — 8) Coutard, H.: Strahlentherapeutic Bd. 33, S. 249, Bd. S. 37, 50. — 9) 戸部：日医放会誌, 15巻10号, 949. — 10) 若林他：日医放会誌, 12巻9号, 37, 13巻5号. — 11) Lea, D.E.: Action of Radiation on the Living-cells (47). — 12) Weiss, J.: Brit. J. Radiol. Suppl. 1, 56, (47). — 13) Patt, H.M.: Physiol. Rev. 23, 46 (53). — 14) Gray, L.H.: Brit. J. Rad. 26, 609 (53). — 15) 若林他：日医放会誌, 12巻9号, 37, 13巻8号, 517, (小野) 12巻5号, 6号, 7号(保市) 12巻8号, 13巻2号, 14巻

4号。—16) 山本：未発表。—17) 青見：日医放会誌，17巻5号，561。—18) 山内：日医放会誌，16巻3号，298。—19) 前田：日医放会誌，13巻3号，152。—20) 大町：日医放会誌，15巻4号，241。—21) Raper, J.K.: Radiology 49: 314 (47). —22) E.P. Cronkite et al.: Proc. of Society of Exper. Biol. and Med. 73, 184 (50). —23) 百瀬：日医放会誌，18巻6号，854。—24) A. Rave-utos: Brit. J. of Rad. 28, No. 332, 410. —25) 菅原他：日医放会誌，18巻9号，1286。—26) A. H. Dowdy et al.: Amer. J. of Radiology 73, 4, 639。—27) 橋上：日医放会誌，18巻9号，1269。尚放射線耐性又は抵抗性に関する文献は第2編参照のこと

Experimental Studies on Radio-sensibility.

Part I. A experimental study of the influence of effects of X-rays Pre-irradiation on lethal effects of the mouse which is coursed with X-rays post-irradiation.

By

Kōki Yamamoto

Department of Radiology, Okayama University Medical School
(Director: Prof. Dr. T. Takeda)

The difficulty in X-rays treatment of malignant tumors is that no effect can be expected for it if the number of repetition in irradiation comes to a certain limit. As to the cause of this, however, no scientists have so far been of the same opinion.

Expecting that the effect of the treatment might come out by the use of interval factor, Prof. Takeda deviced a Y-T modification of radiation, which has proved itself to be excellent for clinic. For my own part, however, as I consider that this has something to do with the cells that may or not become radio-resistant, I have made experiments on the following basis in order to make sure of "whether or not a live-body may become radio-resistant":

Conclusion :

- 1) It has been proved that until and up to fraction doses at 30r and 60r and a total dose at 300r, Pre-irradiation of X-rays makes radiation mortality of a mouse remarkably lower, in other words, X-rays itself gives rise to a strengthening of a radio-resistance in the live-body of the mouse.
- 2) Pre-irradiation of X-rays, if on basis of 15r×20 (no pause) and 30r×20, makes to the contrary the radiation mortality of a mouse higher. This, it seems to me, is perhaps because the cells group of considerably high radio-sensibility did not acquire radioresistance in the course of Pre-irradiation and also because destruction of the cells continued to occur and piled up one after another due to frequent irradiating.
- 3) Any tissue injury due to fractional radiation has a close and important connection with both the radio-sensibility of a cell and each amount of the fraction dose.