



Title	放射線生物作用と時間的因子に就いて
Author(s)	宇田, 豊
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1953, 12(11), p. 52-61
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/16450">https://hdl.handle.net/11094/16450</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## 放射線生物作用と時間的因子に就いて

岡山大學醫學部放射線科(指導 武田教授)

講師 宇 田 豊

(昭和27年11月6日受付)

第1篇 肝細胞機能面より觀察せる時間的因子

第2篇 肝細胞破壊に及ぼす時間的因子の影響及びその肝組織に及ぼす影響

第3篇 肝臓機能より觀察せる時間的因子

## 第1篇 肝細胞機能面より觀た時間的因子

## 第1章 緒 論

近年悪性腫瘍の放射線治療、特にレントゲン線を使用する場合、腫瘍の消失及び遠隔成績が照射術式の差異により著しく相違する事が知られ、時間的因子の重要性が認識された。癌放射線治療の行詰りも或は此の方面の研究により打開されるのではあるまいかと考えるのは獨り著者のみではあるまい。

之に関する文献も1928年 Coutard 氏照射法發表の前後から多數あるが、時間的因子の基礎となる細胞の恢復及び蓄積現象が未だ判明しない爲か、確定的のものは得られていない。

従つて Coutard 氏照射法でも分割の間隔は午前、午後と1日2回、1日1回、或いは隔日照射と一定されていない。要するに之等は單に經驗的に定められているに過ぎないと言ふ外はない。

武田教授<sup>1)</sup>は先年、「今日のレ線治療はレ線生物作用に立脚して行われてはいるが、之には今日尙究明されていない分野が多數あるため、實地治療面ではその残された部分を経験的に補い築き上げている。而して、その未開發の分野は、從來から行われている細胞の退行變性を主目標とするクロマチン染色法で證明された諸事實の上に立ち、思辨的に解決する様な方法では最早や打開出來ない。例えば退行變性を證明出來ない線量、時期は此の検査法では全く求める事が出來ない。」と指摘せられた。

そこで武田教授の下で木村<sup>2)3)4)</sup>はカルボール、

フクシン沃度染色法(以下 KFJ 法とす)により證明される岡大病理教室濱崎教授<sup>5)6)7)</sup>の發見にかゝるケトエノール顆粒(以下 KEG とす)を Indikator として細胞に對するレ線の影響を觀察したが、その結論中本論文に關係のある部分を挙げると 1) 従來の検査法では證明し得ない線量にても KEG はレ線の直接作用の結果として減少し、同氏は KEG の本質より此の現象を細胞のレ線による機能面の障碍と考へている。尙、機能障碍の恢復期に KEG の過剰生産が見られ細胞機能の亢進が考へられる<sup>8)</sup>。2) レ線を受けた同一組織細胞には直接死に至るもの、機能低下の後に2次的に死に至るもの、又恢復するものゝ存在する事を組織化學的検査法から證明した點である<sup>9)</sup>。

悪性腫瘍に對する放射線の治效的作用は今日尙不明で殊に放射線が腫瘍細胞に直接作用して之を破壊するか或は腫瘍基質に作用して2次的に之を破壊するのか未解決の問題である。然し Perthes<sup>10)</sup>等の主張する直接作用は今日でも否定し去られぬものと一般には信ぜられている。即ち、放射エネルギーを受けた腫瘍細胞中放射感受性の高い状態にある細胞は直接に破壊され、低い感受性を持つ細胞は一定期間だけ細胞機能が低下され、やがて後に之が恢復する事が考へられる。照射癌組織中で或る細胞は核崩壊を見るが然し正常状態の細胞も多數に存在する。唯一定期間だけは同細胞の核分裂像の消失する事は照射癌の特長で之から考へても、細胞核が破壊されなくともレ線により細胞機能の一部分は停止されている事が言える。木村<sup>4)</sup>

は照射人體癌組織を手術的に摘出したものに就て KFJ 法で検し、癌細胞内の KEG は他臓器細胞と同様に減退又は消失せる事を確かめている。

この様に放射線により機能の減退した細胞は必然的に放射感受性が低下せる事はベルゴニー・トリポンドウの法則からも言える。

従つてかゝる低感受性細胞を更に照射する事は放射エネルギーの浪費である許りでなく周囲健康組織を障碍し、惹いては癌治療に悪影響を齎す事は當然と考えられる。又反對に恢復期の細胞機能亢進時に照射を受けると放射エネルギーは著しく有効に作用する。於是、分割照射の時間的因子は極めて重要な役割を有する事が考えられる。

翻つて考えるに Coutard 氏照射法の目標とする所は主として低感受性の癌細胞の消滅にある。

従來のクロマチン染色法では個々に分割されたレ線の影響即ち照射された細胞の恢復及び蓄積現象は證明し得ない。従つて之の検査法では遷延、分割因子の最終の結果のみから思辨的に推定する外はない。之では時間的因子の効果が合理的に行われ得ないのは當然である。

そこで著者は従來の検査法では證明されない肝細胞の機能を KFJ 法で検しつゝ細胞機能が恢復しつゝある時期殊に細胞機能の亢進時を見て第2、第3回の照射を興えた場合、再生、恢復力の旺盛な肝組織は何んな時間的間隔で照射した場合、恢復を長期間に亘つて抑制する事が出来るかを研究した。

茲に肝臓を觀察の對象としたのは、1) 従來の検査法では肝臓は低感受性臓器と言われ、此の點同じく上皮性である腫瘍即ち癌細胞に似た所がある。2) 肝細胞は成熟動物では殆んど Mitose を認めないが、種々の實驗によつて癌細胞と同様再生並に恢復の強い事が知られている。既に濱崎教授<sup>9)</sup>の指摘せられた如く、KFJ 法並びに Feulgen 反應によつて検すると KEG の消長から細胞機能を大凡そ演繹する事が出来る。これは他臓器に比して鋭敏であり、従つて恢復期を該法で検するに便利な臓器と言ふ點である。

即ち之から求められた時間的因子はその儘癌照

射に利用し得ると考えた。

## 第2章 文獻及び實驗方法

松尾教授<sup>10)</sup>は肝組織機能を組織化學的に検する方法として Glycogen 及び Mitochondria の證明を挙げ、レ線を照射し之を検した文獻も梶原氏<sup>11)12)</sup>を始め多數認められるが、KFJ 法で見る如き鋭敏な變化を認めない。従つて KFJ 法を用いたが之に關する文獻は今日迄、木村<sup>23)</sup>及び濱崎教授門下生佐藤氏<sup>23)14)</sup>の例が存するのみである。氏等の實驗によれば、成熟マウスの肝臓を200r 照射するに肝實質細胞は照射後3時間で強い障碍を受け KEG は著しく減少又は消失せるを見るが、9時間後には恢復を始め、24時間後には對照値と略と同様となり機能恢復が見られる。反之し、星芒細胞は變化が少いと言う。

肝細胞の形態學的變化を目標とする時、肝臓は放射感受性が低いとせられている。都築<sup>15)16)</sup>は家兎を使用し比較的少量にて變化を證明しているが、他に Pohl<sup>17)</sup>が最低の量として原形質の變化は600r 照射して見ているが、先ず最少の量の如く認められる。

そこで著者は細胞機能の減退を見るために200r を2~3回興え、各種間隔で生物作用に如何なる相違があるかを觀察する事とした(尙、形態學的變化は200r×3の従來文獻に見られる最低量及び1200r 總量のものに觀察したが、之は第2篇で報告する。)

實驗動物としては同一 Stamm の成熟マウスの生後略々同一日數を一定條件で飼育し、體重18gr 位のものを選び、何れも3匹1群とし、400r 及び600r を1回照射したもの及び種々の間隔で分割照射したものと比較した。

### 照射條件

二次電壓 165KV

管電流 3.0mA

濾過板 0.5mmCu+0.5mmAl

半價層 Cu 0.85mm

FHD 30cm

r/m 16r

何れも最終照射後、12時間、1日、2日、3日、

4日後に屠殺し、速かに肝左葉を摘出し、濱崎教授指定のクローム固定液に入れ固定後、型の如くパラフィン切片としKFJ法で染色した。

尙 KEG の算定は厳正を期するため、標本作製後、早期に検鏡、更に濱崎教授門下の佐藤氏に Blinduntersuchung により訂正を乞う方法を採用した。

時間的因子として原氏<sup>18)</sup>は従來の遷延因子、分割因子に對し照射間隔の重要性を強調し之を間隔因子と名付けて擧げているが、本實驗に於ては1回量を200rに限定し、主として之等の間隔の相違による肝細胞機能の消長を逐時的に觀察する事にした。これは現在單純分割照射が主として行われ遷延因子よりも分割因子乃至間隔因子が重視せられる風潮にあるためである。

200rを照射した成熟マウスの肝細胞内のKEGの消長は木村<sup>2)</sup>、佐藤<sup>13)</sup>兩氏の報告があるが、著者はマウスの Stamm の異なる爲、再度豫備實驗として200r照射して之を検するに略々同一の結果を得た。論旨を進める都合上茲に之を表示する。(第1表)

第1表 200r 1回照射による Cr-KEG 消長 (二十日鼠)

照射後	1st	3st	6st	9st	12st	1T	2T	3T	5T
KEG	+	+	+	+	+	+	+	+	+
KEL	(±)	(+)	(-)	(±)	(+)	(±)	(-)		(+)

以上の結果を濱崎教授の下で行なわれた多くの例より歸納された所と比較するに、同教授は「肝等では照射9時間を経ると KEG は恢復し始め、最初は核仁周囲及び核膜に内接して現れ後に核膜に外接して肥厚結節又は小帽状の塊りとして認められ漸次原形質に移行す。」と述べられているが、本例でも木村氏と同じく照射後一過性に減少した KEG は12時間後には恢復著しく24時間後には恢復像を見る如く認められ、略々一致した成績で、Stamm による相違は考えられない。ケトエノール・リポイド(KEL とす)はその恢復が著しく遅れて認められる。

そこで細胞核の機能低下を持續させるためには時間的間隔を12時間に選ばなければならない事が

之の實驗から考えられる。斯くして第2回目の照射間隔を9時間以上の12, 24, 48時間を選んだのは之がためであり、72時間及び5日を選んだのは KEL の恢復が遅れるため此の間隔を設けた。

又、對照例及び各照射群の検査時期を照射終了後から唯一つの時期とせず、12時間、1日、2日、4日、時に3日、5日とした理由は従來の検査法ではレ線作用の見られない200r照射でも KEG を Indikator とする時は明らかに認められ、而も之は照射後極めて速かに現われるため(濱崎教授<sup>8)</sup>、木村氏<sup>2)</sup>茲では最終照射後12時間から検査した。

従つて第1, 第2照射間隔24時間以上のものでは最終照射から屠殺迄の時間が最短は12時間となり之は照射間隔より短く第2回照射の作用が充分現われない懸念があるが、本検査法では最後の照射から9時間以上を離るれば細胞には既に第2回照射の影響が充分に現われているものと言える。又、5日以上は細胞機能が既に恢復に向つているため特別の場合以外は之れ以上は追求しなかつた。

### 第3章 分割照射の肝細胞に及ぼす作用

#### 第1節 400r 1回照射と200r×2照射の肝細胞内の KEG の消長

第2表 200r×2 (總量400r)を與えた各間隔群の Cr-KEG の消長(二十日鼠)

照射後時間	照射後時間					
	12st後	1T後	2T後	3T後	4T後	
間	0stP	+	+	+	+	+
	12stP	+	+	+		+
	24stP	+	+	+		+
	48stP	+	+	+		+
隔	72stP	+	+	+	+	+
	120stP	+	+	+		+

對照(0stP は1坐400r照射せるもの)

I) 400r 1坐同量照射

i) 12時間後 +

小葉周邊部、中心部に KEG は限局して存し中間帯には少い。

ii) 1日後 +

瀰漫性に0.5~2μ大の多くは中空状の KEG が存す。所々核中に同様の KEG を見る。

iii) 2日後 +

前者と殆んど似た像を呈す。

iv) 3日後 卅

前者より KEG は大きくなり、星芒細胞中には KEG を含むものが多い。

v) 4日後 卅

肝實質細胞中には KEG は減少す。毛細血管内に Myelin 状の KEL と考えられるもの存す。

vi) 7日後 卅

星芒細胞中に KEG を有するものがあるが、肝細胞中には KEG は回復の状態を呈す。

小括：200r 1 坐全量照射の時、照射後9時間以後は回復し始めるを見、それ以後12時間、1日後には對照値と等しくなるを見たが、400r では1～2日後には KEG の減少は著明でなく、4日後には稍々減少し、7日後には回復している。尙、概して KEG の減少は著明でない。之は肝細胞機能が既に回復しつつある時期に検査したためであると考える。

II) 120時間々隔照射群

i) 12時間後 卅

中心静脈周囲に融合性の KEG を認め、少数例には核の變性を見るも、他の多数には微細な顆粒を多数見る。

ii) 1日後 卅

肝細胞原形質の空泡化を呈するものが認められる。

iii) 2日後 卅

略々正常像。

iv) 4日後 卅

略々正常像。

v) 5日後 卅

正常像。

小括：之を1坐全量照射と比較すると最終照射から120時間以上を經過すると肝細胞内の KEG の減少は極めて少く、對照値と殆んど變らない。従つて200r 宛、120時間の間隔を置いて照射した場合は第2回目の照射の影響を全く見出す事が出来ない。即ち第1回照射後、細胞は完全に回復し第2回照射の結果も12時間後には完全に回復している。此の場合は200r 個々の作用だけで蓄積現象

は全く見ない、即ち此の場合、400r 1 坐全量照射の方が分割照射より有効と言える。

III) 12時間々隔照射群

i) 12時間後 卅

部位により可成り量的に差異あり。KEG の形態も非常に微細なものより3～7 $\mu$ 大の塊状のものとあり。

肝細胞原形質の空泡化は可成り目立つが細胞核の變性は少い。

ii) 1日後 卅

KEG は著明に減少し、多くの顆粒の認められる星芒細胞を多数に見る。

肝細胞原形質内に1～2 $\mu$ 大の中空状顆粒を見る。

iii) 2日後 卅

肝細胞原形質は瀰漫性に淡青色に染まるが、美しい KEG は殆んど認めない。

iv) 4日後 卅

肝細胞中には0.5～2 $\mu$ 大の KEG の多数出現し、細胞邊緣部及び星芒細胞中には4～5 $\mu$ 大の濃染充實性の KEG が認められる。

IV) 24時間々隔照射群

i) 12時間後 卅

KEG は減少し、變性 KES を見、肝細胞の空泡化は可成り著明。

ii) 1日後 卅

肝細胞核膜の呈色するものあり。

iii) 2日後 卅

微細な稜角性の顆粒の再生を認む。

iv) 4日後 卅

肝細胞中に0.5～5 $\mu$ 大の中心淡染せる塊状のもの多く、一般に融合の傾向強い。多数に認められる KES は過剰生産によるものか。バリット分別で KEL は多数残存す。

V) 48時間々隔照射群

i) 12時間後 卅

肝細胞中に0.5～2 $\mu$ 大の中空状 KEG が可成り見られる。星芒細胞中にも多い。

ii) 1日後 卅

KEG は減少するも稜角性の微細な再生顆粒の

再生を僅かに見る。

iii) 2日後 十

iv) 4日後 卅

種々の形状、大きさの顆粒を見る。

VI) 72時間々隔照射群

i) 12時間後 卅

肝細胞中には1~2μ大のKEG少数認められる。星芒細胞には7μ位のKELと思われる顆粒を見る事がある。

ii) 1日後 卅

肝細胞中に1~2μ大の顆粒より、或部では融合し3~5μ大のKEGを見る。顆粒は一般に變性の觀あり、核の近くには稜角性顆粒の再生を認める。

iii) 2日後 卅

肝細胞中に0.5~2.0μ大の稜角性の顆粒多く融合性の粗大顆粒は減少している。核中に微細なKESの成生及び核中の再生を見る。星芒細胞中のKELと思われるものは一般に粗大である。バリット分別で呈色は殆んど消失する。

v) 4日後 卅

1.0~1.2μ大の塊状の顆粒が原形質中に均等に

分布するもの多く正常像に近い。バリットに抵抗を稍々増してきた、中空状の形態のものを見る。

小 括

200rを12時間の間隔で2回總量400rを照射した場合は400r1回照射したものに比し肝實質細胞内のKEGは遙かに少い。又之の中には變性顆粒が見られる。佐藤氏によると變性顆粒は細胞破壊があつた時に見られるもので、細胞核の變性に伴つて核中に變性ケトエノール顆粒が出現し、又原形質の變性の場合に融合した顆粒や瀰漫性原形質の呈色が見られると言う。400r1回照射では之の種變化は全く見られない。

今日迄は肝細胞に於ては1坐全量照射より分割照射の間方が、生物作用は減弱されると考えられていたが、12時間照射間隔では分割した方が遙かに重篤な細胞障害を惹起する。又第3表に示す様に肝細胞機能を抑制する期間も著しく永い。

200rを120時間照射間隔で照射した場合は之と全く反對で之は200r1坐全量照射と全く同様で第1回照射の影響は全く見られない。之は長期間の間に細胞が全く恢復したものと考へなければならぬ。

第3表 各照射群のCr-KEGの消長の時間的關係(↑は200rを照射した時期を示す)

對 照 卅		0	12st	1 T	2 T	3 T	4 T	5 T	6 T	7 T	8 T	9 T
1 同全量照射	↑	400r	卅	卅	卅	卅				卅		
	↑	200r	卅	卅	卅	卅						
分割照射	(12st P)											
	↑	200r	200r	卅	+	卅			卅			
	(24st P)											
	↑	200r		200r	+	卅	卅		卅			
	(48st P)											
↑	200r				200r	卅	+		卅			
(72st P)												
↑	200r					200r	卅	卅	卅		卅	
(120st Pr)												
↑	200r							200r	卅	卅	卅	卅

24時間々隔照射では12時間々隔射と略々同様なKEGの減少及び變性KEGを見るが、12時間々隔照射で4日後に認めた再生顆粒は之では2日

後に認めている。所が48時間々隔では變性KEGが見られず、1日後には既に再生顆粒が現われている。

72時間々隔照射では KEG の減少は他のもの程著しくないが、之には變性 KEG が出現し1日後に再生顆粒が見られる。

以上の點から 120 時間々隔照射を除く以外は何れも第1回照射の影響が第2回照射に強く現われている事が言える。72時間の照射間隔を置いても之は尙認められる。12時間を置いての照射は1坐全量又は他の時間々隔分割照射よりも生物作用は最も強いと言い得る。

茲に興味ある事は48時間照射間隔は24及び72時間照射間隔より生物作用が稍弱く恢復が早い様に認められる事で、この事は第2編の組織的検査の場合にも認められている。

### 第2節 200r×3回照射の肝細胞内の KEG の消長

第1節と同様の方法で各種照射間隔で200r 宛3回照射を行った。何れも最終照射から12時間、1日、2日、3日、4日、7日、10日後に屠殺して肝細胞内の KEG の多寡を検した。各群は何れも3匹宛を1群とした。分割照射の場合を表にすると第4表の如くなる。

第4表 200r×3回 Cr-KEG の消長(二十日鼠) 對照 卅

照射間隔	照射後時間	12st後	1T後	2T後	3T後	4T後	7T後	10T後
		12stP	卅	卅	+	+	+	+
	24stP	+	±	卅	+	卅	卅	
	48stP	+	+	卅	卅	卅	卅	
	72stP	+	卅	卅	卅	卅	卅	

之の際も600r 1回照射を行い肝細胞内の KEG を検したが、照射後9時間で既に變性した KE 物質が多數に見られる。従つて、400r 1回照射の場合より肝細胞障害は遙かに強い。

分割照射の場合には變性顆粒は何れの群にも見られ之のみからは第1節の様にレ線障害の程度を判断する事はできないが、KEG の減退は200r×2回より遙かに強く、就中前回と同様、12時間々隔照射が最も強い、且つその持続時間も長い。

200r×3回照射となると24時間々隔照射と48時間々隔照射及び72時間々隔照射と細胞障害が殆んど同一値を示している。従つて72時間々隔の様に長時間の時間的間隔を置いて照射してもレ線障害

は殆んど減弱されない事が判明した。従つて72時間の照射間隔を置いて200r を3回照射した場合が最も長期間肝細胞機能を抑制させる事が出来る。

### 第4章 總括的考按

以上の實驗的結果を總括すると1坐400r 照射したものと200r 宛分割し種々の時間的間隔を置いて400r 照射した場合とでは肝細胞機能に及ぼすレ線作用は若干の差異がある。即ち分割照射の方が1坐全量照射より照射後12時間から3日迄の間に於ける肝實質細胞内の KEG の減退が著しく機能抑制の作用が強い、且つその持続も長い。

然し之は第1回照射と次回照射の時間的間隔により左右されるもので、兩者の間隔が72時間以上になると作用は却つて弱くなり、120時間では殆んど200r 1回照射と差異がなくなる。之の事は第1回照射の影響が第2回照射に全く及んでいないものと判断すべきである。

反之し、12、24、48時間々隔では分割した方が1回に全量を与えるより遙かに作用が強い。この事は第1回照射の影響が細胞内に未だ残っている期間内に第2回の照射が行われたものと考えなければならない。

第1表に示す様に200r 1回照射した場合は肝實質細胞の機能は12時間後には恢復している。従つて24時間の間隔で第2回の照射を行った場合は、若し第1回照射の影響が全くないと假定すると第2回照射後12時間経過せる標本では120時間々隔で照射した場合と同様殆んど正常値に近い KEG の産成を認めなければならない筈である。所が24時間々隔の照射群でも著しい KEG の減退が見られる。従つて之の場合は第1回照射の影響が第2回照射時に尙保有されているものと解すべきである。

Bergonie-Tribondeau の放射感受性に關する法則では再生機能の旺盛な細胞は放射感受性が高いと定義し Jungling<sup>19)</sup>は新陳代謝の旺盛な細胞は放射感受性が高いと言う、又足澤氏<sup>20)</sup>は新陳代謝の低い冬眠期の蛙は夏の生殖期の蛙より放射感受性の低い事を實驗的に證明している。

200r 照射された細胞内の KEG が、一定期間減

退する事は既に確認された所で、之は細胞機能の低下と解せられている。

細胞機能の低下時に照射されると、放射感受性が低くなつてからレ線による細胞機能障害は弱くならなければならない。

既に佐藤<sup>13)</sup>、木村<sup>14)</sup>氏等が言える様に何れの細胞でも放射線により核破壊を蒙らない所謂放射感受性の低い細胞はレ線により機能の減退を見るが、一定期間後に之が恢復する時、細胞内のKEGは正常より著しく多數に現れて過剰生産の時期を常に見る。濱崎教授は「細胞核の生理と病理」の中で之を過再生と稱し細胞機能が亢進した現象であると言う。

第1表及び第2表に示す様に之等は波状的消長を示し、200r 1回照射の場合は、照射後12時間位で見られ、200r×2回照射では照射間隔の如何を問わず何れも最終照射から3日目に過剰生産が見られる。従つて之の機能亢進時に細胞が照射されると、放射感受性が高くなつて細胞の機能障害が強く現れる事が考えられ、著者は本実験に於て第1回照射の影響と言う言葉を用いたのは第1回照射で惹起された細胞状態の變調を意味する。斯くレ線により人工的に細胞の放射感受性を變化さす事が出来る故、分割照射の場合は前回の照射の影響が好都合な時に照射する様に照射間隔を選ばなければならない。例えば照射間隔が極めて短かく細胞機能の低下時に第2回照射を受けると放射エネルギーは無益に浪費され、第2回照射の作用は1より低い値となるが第1回照射後の恢復期、過剰生産時に第2回照射を受けると放射エネルギーは正常状態の細胞が照射されたより以上の障害作用を現し、1より高い値の結果が得られ、數次の照射回数により之は擴大されなければならない。

200r×3回照射では之が如何に現われるかを見ると12時間々隔で3回照射した群が細胞機能の抑制が最も強く且つ長期間之が持続している。而も最終照射から12時間後にKEGの軽度の過剰生産が見られ、第4回目の照射時期に之が一致している。

既に第1章で述べた様に200r照射の際は9~12時間後に細胞機能は恢復している。従つて12時間々隔で照射した場合は恰も過剰生産期に該当し放射感受性が高くなつて居るため之の時期で照射が反覆されたものが最も強い障害作用が見られる事は既に推定していた。實驗結果も之と一致する。

24, 48時間々隔では第4表に見る様に200r×2回照射と略々平行する様な障害作用を示しているが肝實質細胞の機能抑制作用は之より遙かに強い。之は放射エネルギーが200r だけ増しているから當然の事とは言えるが48時間々隔で照射されても24時間々隔のものと差異はない。

又72時間々隔照射では第1節の2回照射では他の照射間隔のものに比し機能抑制作用が稍々減弱されていたが3回照射では3群の照射間隔は何れも略々同様である事は甚だ興味ある事である。200r×3回照射でも最終照射から3日目にKEGの過剰生産期が見られる。

72時間々隔照射の場合は今迄の考えからすると長期間の照射間隔のため細胞の恢復能により放射線障害作用が最も弱くならなければならない筈であるが、24, 48時間々隔と實驗上は著しい差異がない。この事は12時間々隔照射の様に72時間照射間隔では細胞が鋭敏期になつて居る時照射を受けるためではないかと考えられる。

従來の見方からすると核分裂の盛んでない細胞は分割照射の方が1坐全量照射よりもレ線生物作用は減弱されるとなつて居る。従つてMitoseの殆んどない成熟動物の肝臟は非分割照射の方が作用は強いと考えられていたがこの實驗では逆に分割の方が強い。之は前照射により細胞機能を亢進させ高感受性細胞となつた時次回照射を受けたからで、照射間隔さえ適當に選べば核分裂のない細胞でも分割照射の方が生物作用は強いと言える。

Coutard氏照射法の利點は今迄言われていた様に核分裂時にレ線を遭遇させる許りでなく、更に低感受性細胞には照射のため細胞機能の變調を起させ高放射感受性となし次回照射の作用を強め之が反覆されるためレ線障害作用が増強されるものと考えられる。



既に古く經驗的に Holfelder<sup>20,21)</sup>は癌腫の分割照射の場合、時間的分布を第1日は270~330r、第2日には其の $\frac{3}{4}$ を、第3日より $\frac{1}{2}$ を毎日與え、初めの2~3週迄は24時間々隔なるも後には48時間々隔として全量1600~4000r照射せよと言う。低感受性癌細胞を悉く消滅させるには放射量より放射の時間分布がより大切な事は以上の著者の實驗的結果からも推定し得る (Holfelder, Die planmassige Bestimmung eines optimalen Rythmus fur die Strahlentherapie bei malignen und benignen Erkrankungen)

### 第5章 結 論

1) 低感受性細胞はレ線により細胞破壊を惹起しないが細胞機能は障害を受ける。

200r照射された肝實質細胞は9時間迄は機能が低下するが、12時間後には恢復しこの時機能が亢進が見られる。従つて12時間々隔で照射した場合、肝細胞機能は最も強く抑制され且つその持続も長い。

2) 照射間隔を24, 48, 72時間とし200r×2回又は3回照射すると何れも最終照射から3日目に細胞機能は亢進される。そこで之等3群の照射間隔では何れも略々同一程度の肝細胞機能抑制を見る。従つて3日の照射間隔を置いてレ線作用は減弱することなく同一レ線エネルギーで最も長期間細胞機能を抑制する事が出来る。

3) 低感受性細胞はレ線照射により細胞機能の變調が起り分割の時間的因子で次回照射の作用が著しく強くなる。従つて低感受性細胞を障害するには放射量より時間的因子の方が重大である。

1回200r(空中量)照射は12時間々隔の照射が最

も作用が強く72時間々隔でも24時間々隔照射と差異はない。

4) 肝細胞には核分裂は殆んど見ない。然るに1坐全量照射より分割照射の方が作用が強いのは放射線により細胞機能の變調が起り、放射感受性が亢まるためであると考えられる。

5) Coutard氏照射法は放射感受性の高い核分裂時に放射線に遭遇させるためと言うも、更に低感受性細胞では前回照射の影響が次回照射に作用し、レ線生物作用を増強させるものである。之は肝細胞自體の機能を検査し得るKFJ法を應用して始めて知り得たもので細胞の退行變性のみを示すクロマチン染色法では判明しなかつた事實である。

### 文 獻

- 1) 武田俊光教授: 醫學通信, 4(185), 3(1949). —2) 木村修治: 日醫放誌, 11卷, 3, 4號 p. 21. —3) 木村修治: 日醫放誌, 11卷, 5號, p. 14. —4) 木村修治: 日醫放誌, 11卷, 6號. —5) 濱崎幸雄: 日新醫學, 24年, 2號. —6) 濱崎幸雄: 日新醫學, 25年, 2號. —7) 濱崎幸雄: 日新醫學, 27年, p. 914. —8) 濱崎幸雄: 細胞核の生理と病理(永井書店), p. 165. —9) Perthes: Arch. f. Klin. Chir. Bd. 71, S. 1903. —10) 松 巖: 實驗消化機會雜誌, 2卷, 2號. —11) 梶原一雄: 日レ學誌, 12卷. —12) 梶原一雄: 日レ學誌, 13卷. —13) 佐藤次郎: 岡山醫誌, 62, p. 275(昭25). —14) 佐藤次郎: 岡山醫誌, 63, p. 79(昭26). —15) 都築正男: 近藤博士退職記念號. —16) 都築正男: Am. J. Röntg. a. Radiumther. (1926) XVI p. 134. —17) Pohl: Am. J. Röntg. a. Radiumther. (1929). XXII. —18) 原邦郎: 日醫放, 3卷, p. 543—19) Jungling: Strahlentherap. Bd. 14, S. 23 (1922). —20) Holfelder: Strahlentherap. Bd. 46, S. 72(1933). —21) Holfelder: M. Kl. Nr. 23, S. 681(1921). —22) 足澤三之助: 日レ學誌, 15卷, 3號.

### Outline

#### Time Factors And the Effect of X-ray on Biological Function

In the treatment of cancer by X-ray, we often see the recurrence of cancer where X-rays were exposed.

It is believed that cells remained untouched when the exposure was made, might regain function by means of their vivid recurrence power.

The problem how to get rid of the cells in this category is still imposed upon us in the treatment of cancer.

We believed that susceptibility of X-ray of liver is too low to be affected by the exposure of X-ray.

So far as functional effect on the cells is concerned, however, X-ray is by no means weak in its function, but the cells of liver are strong enough to sweep out the damage once caused by the exposure of X-ray, through the vivid recovering power of the cells. That is, the obstruction caused by the exposure of X-ray soon disappears and so no trace of effect can be seen in the state of the cells even through Chromatin Test. According to the investigation by Pohl, the effect of X-ray upon liver can not be noticed unless it is examined in a series.

Cancer cells are similar to liver cells on the points of view that both kinds of cells are susceptible to X-ray, but soon recover the normal states.

The cells of cancer of which susceptibility to the effect of X-ray are especially low, are identical with that of liver.

I then came to investigate the time factors of divided exposures of X-ray to destroy the cells with low susceptibility, studying mainly cells of liver, which I thought is valuable for the study of treatment of cancer which so far has been deadlock.

## Chapter I

### Time Factors Under The View of Function of Cells of Liver

In the first article, I described liver cell-function by means of KFJ method guided by Professor Hamazaki, the time intervals being 12h, 24h, 48h and 96h after last exposure of X-ray of 200r by 2 times or 3 with time intervals of 0, 12, 24, 48, 72 and 120 hours.

The tests were made using mice 3 in a group. The conditions were: the secondary voltage was 165 KV, half value layer was 0.85mm Cu, filter-plate was 0.5mm Cu+0.5mmAl and 16r per minute.

The result of the experiment was as follows:

(1) After the exposure of 200 r one time KEG in the liver cells were extremely reduced in 9~12 hours and at the same time functional depression was noticed after the exposure. However, after 12 hours, KEG in the cells increase more than before and temporary functional excitement was seen. Therefore when the next exposure was carried out by means of divided method at the time of depression of function, the effect of exposure became weak due to less susceptibility of radioactive ray-Bérgonie Tribondau's law. On the contrary, if the second exposure was given in the state of excited function, the effect was strong, it was supposed.

(2) The functional control of liver cells caused by one time exposure of 400r was far less than that of 2 times exposure of 200r with a time interval of 12 hours, using 400r in all and the latter had a longer duration of effect than the former, which being supposed to be the cause of (1).

(3) When exposure was done with time intervals of 24, 48, 72, 120 hours using 200r  $\times$  2 or 200r  $\times$  3, in the interval of 120 hours the effect was the same as that of 200r once. That is, the effect of the former exposure was completely disappeared at the time of the

latter exposure. On the contrary, in the cases of exposure with time intervals of 24, 48 and 72 hours, strong obstacles were seen. The amount of obstacles was the strongest in the irradiation with 12 hours irradiation, and these are all stronger than that of the irradiation of 400r at once. Overproduction of KEG could be seen after 72 hours from the last exposure in both 200r $\times$ 2 and 200r $\times$ 3. It is believed that this fact might be the reason why we could not see any decrease in X-ray effect caused in 24 hours' exposure and 72 hours' one.

(4) Breakage of nucleus of liver-cells can hardly be seen. That the strength of divided exposures is stronger than that of one time exposure with the same amount of the divided exposures, is probably due to change of all function by means of radiation to the effect of increasing susceptibility of the cells.

(5) It is stated by Coutard's method that exposure of radiation is to be given to the cells which are in the state of high susceptibility during the period of breakage of nucleus, but for the cells in low susceptibility the exposure previously made, has a certain effect to the cells at the second exposure, which increases biological action of X-ray. This fact came to be known by application of KEG method for the first time: the Chromatin Dye method which can test only retardation change of the cells could not so far explain the fact.

---