



Title	腫瘍の大きさとX線照射効果との関係に就いて
Author(s)	永野, 勉
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1960, 20(4), p. 749-762
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/16690">https://hdl.handle.net/11094/16690</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

# 腫瘍の大きさとX線照射効果との関係に就いて

東北大学医学部放射線医学教室（主任：古賀良彦教授）

永野 勉

（昭和35年3月15日受付）

## 目 次

- I 緒言
- II 実験材料及び実験方法
- III 実験結果
- IV 総括
- V 考按
- VI 結論
- VII 文献

## I. 緒 言

最近、癌による比較的死亡率の増加に伴つて、癌の治療は独り医学のみならず、社会的にも大きな問題となり、広く世人の注目を惹いている。癌の治療法としては言うまでもなく、外科的療法、放射線療法、及び化学療法の三つが挙げられるが、古来最も広く用いられてきた外科的療法と雖も、その大きな進歩によつて治療成績がかなり向上したにも拘らず、完全にして唯一という手段ではなく、又同じく悪性腫瘍であつても、その種類によりその発生部位により、その拡り乃至進展の程度によつては全く無力であることさえ屢々遭遇するものである。又化学療法は最近目覚ましく発達し、多数の薬剤が提供され、その内服又は注射等によつて、或一部の悪性腫瘍に対してはかなり著しい効果を齎しているが、結局のところ、完全なもののは未だしの感があつて、何れもむしろ試用の域を出ない状況にある。

一方、悪性腫瘍の放射線療法は1902年にアメリカの Senn が始めて白血病に X線照射を行つて効果を認め、又我国では1904年に西郷が癌腫及び肉腫併せて6例にX線照射を行つてその或物に効果を認めて以来、その後、年と共に広く用いられるようになったものである。その照射効果につい

ては往時は疑問視されたこともあつたが、現在、それを疑うものはない。併し乍ら放射線治療によつても依然として根治出来ない悪性腫瘍の患者を尙屢々見るのが現状であるが、之は適切な病期に於て適切な方法で放射線治療を行えば、悪性腫瘍の治療成績は更に向上するものと思われる。

一方、癌の放射線治療の実際の面にはいろいろの未解決の問題がある。例えば、癌の方の側からみると、腫瘍の種類、腫瘍の臨床的形態及び組織像、腫瘍の発生母地、腫瘍の大きさ、腫瘍とその周辺の正常組織との関係等によつて腫瘍の放射線照射に対する態度がいろいろに変化するであろうし、又照射方法の側から見れば、腫瘍の致死量、線量分布、治療期間、一回の分割線量及び線量率等の時間的因子の問題、線質等の要因によつて照射効果が若干乃至著しく変化するであろうと考えられている。之らの問題の或物は殆んど解決されているが、又殆んど全く未解決のものもある。

私は今回、この中の腫瘍の大きさを問題とし、腫瘍のいろいろの大きさのものにX線照射を行つた場合に、その照射効果と腫瘍の大きさとの間にどの様な関連があるか、又その際の照射線量との関係は如何であるかを動物実験によつて研究したので、以下にその概要を報告する次第である。

## II. 実験材料及び実験方法

ラッテの腹腔に吉田肉腫を移植し、移植後5乃至7日経つて腹水が充分に貯留した頃を見計つて、それを別なラッテの皮下に接種した。接種されるラッテは成熟した雄で体重 100 g 前後のもので、一定期間、略々一定の条件で飼育されたもので、腹水 0.05 ~ 0.1CC をツベルクリン反応用注射

針で以て、ラッテの右大腿外側の皮下に接種した。

かくの如く皮下に接種された吉田肉腫は、接種後數日乃至1週間たつと、大きさ5mm直径乃至20mm直径、時として30mm直径以上の腫瘍を形成してくれる。この範囲内でのいろいろの大きさの腫瘍に対してX線照射を行つた。照射量は600r, 1000r, 1500r, 2000r, 3000r, 4000r及び5000rの7種で、之を全量一時照射の形で、腫瘍のみに限局して照射した。照射条件は次の通りである。

#### 東芝製体腔管X線装置

二次電圧 90Kvp

管電流 3mA

濾過板 なし

半価層 Al 6.0mm

照射距離 4.5cm

線強度 157r/min

照射後は日を逐つて腫瘍の大きさとその状態を測定観察し、その間適宜腫瘍の一部を切除し、組織標本を作製した。

### III. 実験結果

#### (1) 600r 照射群

10匹のラッテについて実験を行つたところ、第1表及び第1図に示す如き結果を得た。即ち、吉田肉腫腹水を右大腿外側皮下に接種したところ、5乃至6日で腫瘍を形成し、10×10mmまでの大きさの小腫瘍を作つた4例と、それよりもかなり大きい大腫瘍を作つたもの6例について、その腫瘍に対して600rを全量照射した。照射後は何れも腫瘍の縮小を示すことなく、或ものは不変のまゝ翌日に死亡し、又或ものは更に腫瘍の増大を示して死亡している。そして照射後6日には全部死亡した。

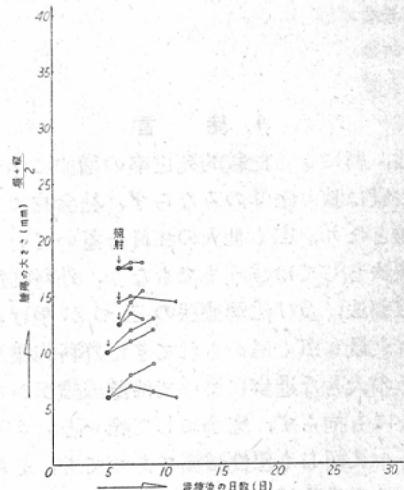
その組織学的变化は接種後6日目（大きさ7×9mm）に照射し、照射後4日経つもの（大きさ9×10mm）について検査した。（非照射対照例の組織所見は(8)項に一括する。以下の照射群についても同じ。）

その組織所見（R<sub>1</sub>、附図(a)）は、一般に壞死巣に富み腫瘍細胞の多形性を認める。即ち、星芒状

第1表 600r 照射群

動物番号	接種後日数	照射時間	腫瘍の大きさ	照射後の経過	接種後死亡迄の日数
No. 2	6	12×13		増大、照射2日後死亡	8
No. 3	〃	10×15		同上	〃
No. 4	〃	15×20		同上	〃
No. 5	〃	15×20		不变、照射翌日死亡	7
No. 6	〃	15×20		同上	〃
No. 16	〃	14×15		不变、照射5日後死亡	11
No. 45	5	6×6	やや增大、照射4日後死亡	9	
No. 46	〃	6×6	不变、照射6日後死亡	11	
No. 55	〃	10×10	増大、照射4日後死亡	9	
No. 56	〃	10×10	同上	〃	

図1 600r群

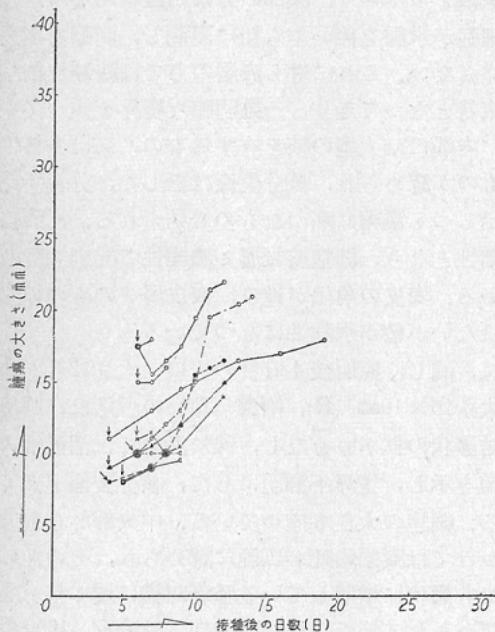


細胞のつながりの間に淡明に腫脹し核変性を伴つた細胞を混じ、或は核濃縮、原形質濃染及び萎縮を示し、時には融解傾向を示すものもある。壞死は表層にも見られ、その外側は紡錘形を呈した腫瘍細胞が線維の間に介在している。線維も纖細なもの他に膠原線維の肥厚した形をとるものもあり、腫瘍細胞にも核細片化、核濃縮を示すものが多い。表皮及び毛囊は萎縮性となり角化亢進を伴い、核濃縮を見る。真皮層には腫瘍細胞の他に線維芽細胞、組織球、小円形細胞等炎症性細胞の出現を認め、毛細管も新生し、多少とも肉芽組織形成の傾向を認める。又、腫瘍は一部に於て糜爛乃至潰瘍を伴つている。

第2表 1000r 照射群

動物番号	接種後日数	照射腫瘍の大きさ	照射後の経過	接種後死亡迄の日数
No. 7	6	10×10	増大, 照射8日後死亡	14
No. 8	〃	10×12	増大, 照射6日後死亡	12
No. 9	〃	10×10	不变, 照射4日後死亡	10
No. 10	〃	17×18	増大, 照射6日後死亡	12
No. 11	〃	15×20	不变, 翌日死亡	7
No. 12	〃	14×16	不变, 照射2日後死亡	8
No. 17	4	8×8	増大, 照射8日後死亡	12
No. 18	〃	8×10	増大, 照射9日後死亡	13
No. 19	〃	10×12	増大, 中心壞死照射 15日後死亡	19
No. 65	5	8×8	増大, 照射4日後死亡	9
No. 66	〃	8×8	増大, 照射2日後死亡	7

図2 1000r 群



## (2) 1000r 照射群

本群は11匹のラットについて実験を行つた。その結果は第2表及び第2図に示す通りである。

即ち、接種後4日乃至6日の腫瘍について、 $10 \times 10\text{mm}$ 以下の小腫瘍6例、 $13 \times 13\text{mm}$ 以上の大腫瘍3例と、その中間の中腫瘍2例に対して1000r全量照射したところ、何れも腫瘍の縮小を認めず、多くは増大を示して死亡した。照射後の死亡まで

の期間は最も長いもので15日であつて、腫瘍の小さかつたものに、軽度の生命の延長の傾向があるようと思われた。

その組織学的变化は接種後6日（大きさ $10 \times 10\text{mm}$ ）に照射し、照射後4日経つたもの（大きさ不变）についてみると（R<sub>12</sub>、附図(b))、腫瘍の中心壞死巣は凝固壊死の形で高度且つ広範なのが特徴である。その周辺には充血性の毛細管に富んだ変性壊死的な細胞があり、その周りに比較的活動的な腫瘍細胞の層がある。併し、対照例(Cd)に比して空胞が目立ち、その周辺の肉芽組織反応が対照例よりも勝つている。併し、健康な増殖力の強い腫瘍細胞の層が全体として見れば厚く温存されている。

又接種後6日（大きさ $10 \times 10\text{mm}$ ）に、照射し、照射後6日経つたもの（増大）の組織所見は（R<sub>11</sub>、附図(c)) 中心部に広範な凝固壊死巣があり、その中に腫瘍細胞の残骸が見られる。壊死の拡りと密度は対照例(Cg)よりも強く、且つ広く、壊死の部に接して腫瘍細胞が種々の変性壊死を示し、核の濃縮、細片化等種々の変性像を認める。そして一般に濃染している。対照例に見られる様な染色質に乏しい、核内構造の明瞭な腫瘍細胞は極く一部分に見られるのみである。変性像及び壊死は周辺帯にも多少見られるが、その所見は中心部よりも軽く、又周辺組織との境界線も明瞭でない。腫瘍組織に対する効果及び反応性は例えば4000r照射例に比して遙かに劣つている。

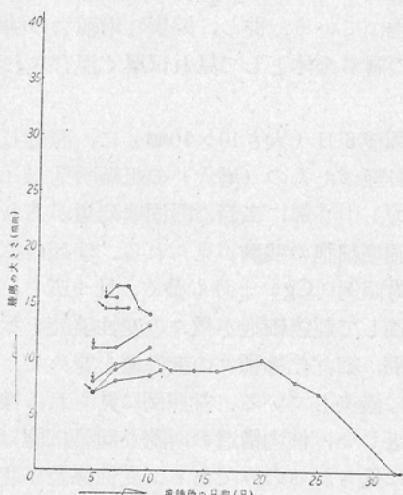
## (3) 1500r 照射群

7例についての実験は第3表及び第3図に一括した如き結果を示した。即ち、皮下接種後5日乃至6日経つて、小腫瘍を形成した3例、中腫瘍を形成した1例、及び大腫瘍を形成した3例に対して、1500r全量一時照射を行つたところ、小腫瘍の中、1例は照射後軽度の増大を示したが、後縮小し、4週間後に完全に消失し、ラットは生存を続けた。小腫瘍2例、中腫瘍1例、及び大腫瘍2例は腫瘍の増大を示し乍ら数日後に死亡した。大腫瘍の1例は照射後、腫瘍の増大を示し、その後逆に縮小を示し乍ら死亡した。

表3表 1500r 照射群

動物番号	接種後日数	照射時腫瘍の大きさ	照射後の経過	接種後死亡迄の日数
No. 13	6	14×15	不变, 照射2日後死亡	8
No. 14	〃	13×18	不变, 翌日死亡	7
No. 15	〃	15×16	増大, 後縮小照射4日後死亡	10
No. 47	5	8×8	照射4週間後消失	—
No. 48	〃	7×7	増大, 照射5日後死亡	10
No. 49	〃	7×7	増大, 照射6日後死亡	11
No. 58	〃	11×11	増大, 照射5日後死亡	10

図3 1500r 群



本群の組織学的变化は接種後5日目に照射し(大きさ7×7mm), 照射後5日目のもの(増大)についてみると(R<sub>13</sub>, 附図(d)), 広汎な壞死があり, 壊死巣の中に新しく増殖したと思われる結節状の殆どX線の影響のないと思われる水々しい腫瘍細胞が集合している。本来の腫瘍巣の周辺では線維性細胞が賦活された状態になり, 線維芽細胞, 組織球が拡張した血管と共に粗な被膜状をなして発達している。

#### (4) 2000r 照射群

7例のラットについて行い, その結果は第4表及び第4図に示す通りである。即ち, 吉田肉腫腹水を大腿皮下に接種後, 5日乃至6日経過して, 腫瘍の大きさが10mm未満の小腫瘍を形成した4例と, 10mm以上13mm未満の中腫瘍を形成した3例に

対して, 腫瘍に限局して2000rを全量一時照射した。小腫瘍の1例は照射後も依然として腫瘍の増大を続けたが, 他の3例及び中腫瘍の3例は何れも照射後縮小の傾向を認め, 残り小腫瘍の2例と中腫瘍の1例とは照射後11日に完全に消失し, ラットはその後も生存を続けた。

尚, これらに於ける組織学的变化は次の通りである。即ち, 接種後6日目(大きさ6×12mm)に照射し, 照射後2日目のもの(大きさ5×6mm)(R<sub>6</sub>, 附図(e))の所見は腫瘍内壞死巣は広く, 一部では強い白血球浸潤を伴い, 肉芽化を認める。活動性の所見を示す腫瘍細胞より成る部は少く, 一般に核内空胞又は核水腫を示すか, 或は濃縮性となり又は核細片化が認められる。一部では纖細な膠原線維が多く伴う。深部の方は紡錘状になつた腫瘍細胞が水腫を伴い乍ら粗に浸潤し, 明瞭な境界を作らない。これに対し表層の方では紡錘形細胞が束状となつて走り, 一見明瞭な境界を作つてゐる。内部には大型の核を有するもの, 又は多核性のものが認められ, 核分裂像は乏しく, 分裂所見を示しつゝ濃縮に陥つたものも見られる。毛囊は萎縮性となり, 細胞核は屢々濃縮性で配列も乱れている。表皮の角化が進み, 表皮層そのものの肥厚はないが核が水腫性になつてゐる。

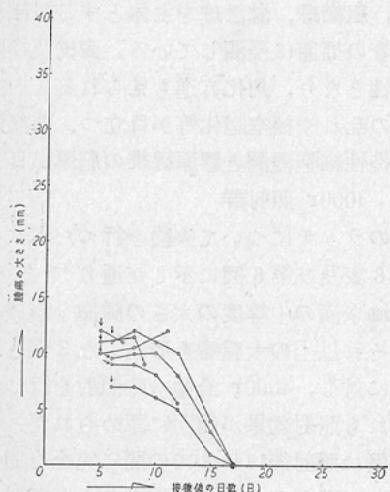
又, 同じく照射後4日目のもの(大きさ12×20mm→大きさ16×19mm)(R<sub>7</sub>, 附図(f))の所見は, 腫瘍は結節状の拡がりをなし, 残り深層では活動性の増殖を示し, 境界不鮮明にして, 核分裂像を多く見る。細胞の大きさも揃つてゐる。中央部から表層にかけては凝固壊死が広範に認められ, その他の部でも網状に増殖している腫瘍組織に屢々核分裂が認められる傍ら, 多核巨細胞, 核濃縮, 或は核の淡染された腫大細胞を認める。表皮に近い部では多少とも扁平化されている。深層では組織球の増強がある。表皮及び皮膚附属器は萎縮し, 表皮細胞の核に強い空胞や水腫を証明し, 核の配列の乱れが著明である。表層側の紡錘形細胞の増殖が目立つ部分では多少線維形成の傾向を伴う。

更に, 同じく照射後8日目のもの(大きさ8×19mm→8×7mm)(R<sub>8</sub>, 附図(g))の所見は, 壊死の

第4表 2000r 照射群

動物番号	接種後日数	照射時腫瘍の大きさ	照射後の経過	接種後死亡迄の日数
No. 38	5	10×10	増大, 照射6日後死亡	11
No. 39	6	8×10	縮小, 照射6日後死亡	12
No. 40	✓	10×12	照射11日後消失	
No. 41	✓	6×8	同上	
No. 42	✓	9×10	同上	
No. 59	5	11×11	縮小, 照射4日後死亡	9
No. 60	6	12×12	縮小, 照射2日後死亡	7

図4 2000r群



拡がりと肉芽組織反応はかなり著しく、腫瘍は極めて小となり、活動性の腫瘍組織を殆ど認めぬ迄に至っている。壞死巣の周辺に形質細胞、組織球、線維芽細胞の目立つ肉芽組織があり、毛細管に富み而も線維芽組織、毛細管内被細胞は腫大して極めて大きくなっている。肉芽組織内には腫瘍細胞らしいものが見られるが、ばらばらに、而も変性像を示し、全く正常の状態を失っている。一方、肉芽組織が膠原線維化の傾向を強く示し、筋肉の変性、円形細胞浸潤、線維芽細胞の増殖から線維化の状態もみられる。表皮及び附属器は極めて萎縮性になつていて。

#### (5) 3000r 照射群

17例について行つたが、その結果は第5表及び第5図に一括する通りである。皮下接種後4日乃至6日に亘る期間で種々の大きさに達した腫瘍の

中、10mm径以内の小腫瘍11例、13mm径未満の中腫瘍3例、及びそれ以上の大腫瘍3例に対する、3000r全量一時照射を行つたところ、小腫瘍の4例は照射後2週間乃至1カ月の中に、完全に消失した。残りの7例では認むべき程の照射効果が証明されなかつた。中腫瘍3例ではかなり長く生存したものと、腫瘍の縮小を認めたものが各々1例宛あつたが、もう1例は照射による影響を認めなかつた。大腫瘍3例では、その2例に腫瘍の完全な消失を認めたが、他の1例では照射効果を認めなかつた。

これらの組織学的变化は接種後6日目に照射し、照射後4、8及び15日のものについて検索した。

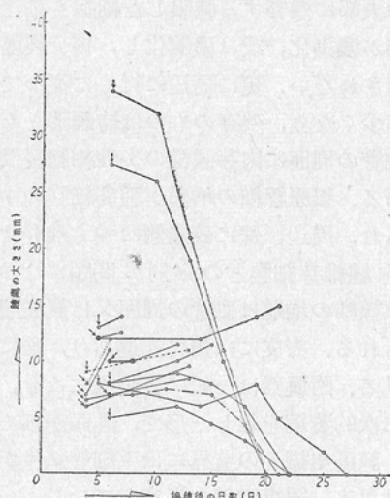
照射4日後のもの ( $12\text{mm} \times 13\text{mm} \rightarrow 6\text{mm} \times 6\text{mm}$ ) (R<sub>3</sub>, 附図(h)) の所見は、腫瘍の拡がりは小で活動性増殖を示す腫瘍組織を殆んど見ない。一般に肉芽組織形成の傾向が強く、線維形成も著明である。中央部に残存する腫脹した細胞も星芒状となり、核が濃染化、或は濃縮化し、核分裂像も殆んど証明されない。更に周辺に行くに従つて、腫瘍細胞が少くなり、残存のものは紡錘形となる。一方毛細管の周囲に肉芽腫様の炎性細胞浸潤の形成を認める。膠原線維の増殖が腫瘍細胞の中に強く認められ、周辺、殊に表層側に強く残存せる腫瘍細胞と線維芽細胞との区別が問題になつてゐる。膠原線維の増殖は血管の周囲又は真皮層内にも認められる。表皮には角化亢進あり、殊に空胞形成を見る。附属器は一般に萎縮性になり、皮膚全体が二次的萎縮を起した形で、乳頭が細く緻密である。腫瘍組織との境界には毛細管新生が著明で、炎性反応、線維増殖と混在している。

照射後8日のもの ( $10\text{mm} \times 16\text{mm} \rightarrow 18\text{mm} \times 20\text{mm}$ ) (R<sub>4</sub>, 附図(i)) の所見は、腫瘍の壞死巣の拡がりは甚しく、二次的潰瘍をなして崩壊している。更に一部では膿瘍を呈する。これに繞く腫瘍組織も比較的多彩な像を示し、網状をなして連る星芒状細胞の間に清明な原形質を持つ腫瘍細胞が入りこみ、毛細管に富み、又、周辺の肉芽組織の形成を認め、或は線維の新生を見る。時に核分

第5表 3000r 照射群

動物番号	接種後日数	照射時腫瘍の大きさ	照射後の経過	接種後死亡迄の日数
No. 20	5	8×8	照射30日後消失	
No. 21	〃	10×14	増大, 照射16日後死亡	21
No. 22	4	8×8	増大, 照射2日後死亡	6
No. 23	〃	8×10	増大, 照射9日後死亡	13
No. 24	〃	5×8	同上	〃
No. 25	〃	6×6	同上	〃
No. 26	〃	7×7	増大, 照射2日後死亡	6
No. 27	6	8×8	増大, 照射9日後死亡	15
No. 28	〃	8×8	照射, 25日後消失	
No. 29	〃	5×5	同上	
No. 30	〃	10×10	増大, 照射6日後死亡	12
No. 31	〃	7×7	照射, 15日後消失	
No. 32	〃	8×12	照射, 翌日死亡	7
No. 43	〃	25×30	照射, 14日後消失	
No. 44	〃	30×38	同上	
No. 61	5	13×13	増大, 照射4日後死亡	9
No. 62	〃	12×12	縮小, 照射5日後死亡	10

図5 3000r 群



裂像を伴うが、一般には核の所見も多彩で、大型のもの、核の変性像等も多くみる。周辺の肉芽組織帶には形質細胞が目立つ。又組織球、線維芽細胞等を混ずる。毛囊は萎縮性となり残存表皮は角化亢進を示し、細胞の配列も乱れている。

照射後15日のもの ( $12\text{mm} \times 16\text{mm} \rightarrow 5\text{mm} \times 7\text{mm}$ ) (R<sub>5</sub>, 附図(j)) の所見は、腫瘍組織は壞死組織と、

それをとりまく肉芽乃至線維化組織から成る限局性の病巣化を示し、一見肉芽の炎症性結節に似る。中心部の凝固壊死巣内には尚腫瘍細胞の残骸を認めるが、それに続く部分では腫大し、偽黄色腫細胞様貪食した組織球があり、その周辺に線維化肉芽組織がある。この部では毛細管新生及び増殖が著明であり、その内被細胞は屢々大型となり、線維芽細胞、組織球も見られる。その外側には形質細胞を主体とする肉芽組織が目立つ。更に、硝子様瘢痕組織化する像が見られる。深部では形質細胞、組織球、淋巴球を主体とする組織浸潤が殊に血管の周囲に浸潤している。表皮及び附属器は萎縮性となり、角化亢進も見られる。一方表皮の細胞の乱れや核空胞化等が目立つ。真皮層には僅かの炎性細胞浸潤と膠原線維の肥厚が目立つ。

#### (6) 4000r 照射群

5例のラットについて実験を行ったが、その結果は第6表及び第6図に示した通りである。即ち、13mm未満の中等度の大きさの腫瘍を形成した2例と、それ以上の大腫瘍を形成した3例とについて腫瘍に対し、4000r 全量一時照射を行ったところ、何れも照射効果が著明に認められた。5例の中の3例は照射後14日までの間に完全な腫瘍の消失を示し、残りの2例も腫瘍のかなり著しい縮小を示した。

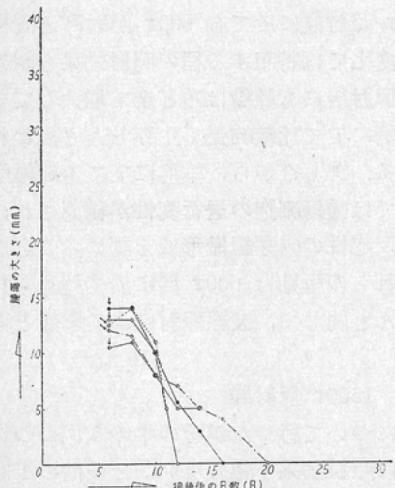
これらの組織学的变化は接種6目に照射し(大さ  $13 \times 13\text{mm}$ ), 照射後4日目(縮小)のものについてみると(R<sub>10</sub>, 附図(k)) 痂皮形成も二次感染も見られず、壊死巣が認められ、腫瘍細胞は強い濃縮を示し乍ら残存している。肉芽組織が発達してその中に大型の腫瘍細胞が認められる。周辺帶にも壊死巣があり、変性した部分の結締織の発達もかなり認められる。

又、同じく照射後8日目(縮小)のものについてみると(R<sub>9</sub>, 附図(l)), 厚い痂皮の下に壊死があり、その下の腫瘍細胞は核の強い濃縮を呈している。健康組織との境界に壊死があり、境界鮮明な線維性の境界線をなしている。極く一部に於ては浸潤性増殖の名残りを見るが、そこでは肉芽組織が発達し、腫瘍細胞は大型のものが散在性に認め、

第6表 4000r 照射群

動物番号	接種後日数	照射時腫瘍の大きさ	照射後の経過	接種後死亡迄の日数
No. 50	6	10×15	縮小、照射5日後死亡	11
No. 51	〃	12×12	照射、14日後消失	—
No. 52	〃	14×14	照射、10日後消失	—
No. 53	〃	10×11	縮小、照射8日後死亡	14
No. 54	〃	13×13	照射、6日後消失	—

図6 4000r 群



第7表 5000r 照射群

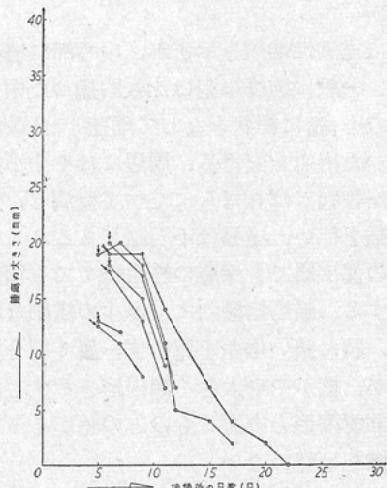
動物番号	接種後日数	照射時腫瘍の大きさ	照射後の経過	接種後死亡迄の日数
No. 33	5	18×20	著明縮小、照射12日後死亡	17
No. 34	6	20×20	著明縮小、照射6日後死亡	12
No. 35	〃	18×18	著明縮小、照射5日後死亡	〃
No. 36	〃	15×20	同上	—
No. 37	〃	18×20	照射16日後消失	—
No. 63	5	12×14	縮小、照射2日後死亡	7
No. 64	〃	11×14	縮小、照射4日後死亡	9

られるのみである。対照例 (Cg) にみる如き活動性の密な腫瘍細胞の増殖は認められない。

#### (7) 5000r 照射群

7例のラッテについて実験したが、その結果は第7表及び第7図に示す通りである。即ち、皮下に接種された吉田肉腫腹水が5日乃至6日たつて、かなりの大きさの腫瘍を形成したものに対して、5000r 全量一時照射を行つた。これらの全て

図7 5000r 群



は何れも照射後著しい縮小を示し、1例は完全な消失を示した。

尙、その組織学的变化は接種後6日目に照射し、照射2日後 ( $11 \times 11 \text{ mm} \rightarrow 10 \times 11 \text{ mm}$ ) ( $R_2$ , 附図(m)) に検査したものでは、その所見は、腫瘍の拡がりは比較的小さく、中心部に帶状の壞死巣あり、これに続く密な腫瘍組織では明るい空胞状の細胞原形質を持ち、腫大した腫瘍細胞が散在性に介在し、その様なものでは屢々核の細片化、濃縮等を伴う。其の他比較的保たれた腫瘍細胞にも核空胞を証明するものあり、或は多核細胞となり、比較的多彩な分布像を示す。核分裂像は尙多いが、それが異形核分裂の像を示す傾向が強い。周辺では腫瘍細胞が星芒状、或は扁平紡錘形をなす傾向があり、深部の筋組織内には漸進性に浸潤する傾向を認め、明かな境界をなさないが、細胞は紡錘形をなすものが目立つ。これに対し表層真皮層側では一部に境界不鮮明の水腫性になつた部分に浸潤するものを認めるが、大部分は紡錘形細胞化し、それが層状をなして扁平化するために一見腫瘍の境界線が明瞭になつてゐる。真皮層の毛細血管は充血し、毛囊の核は一部濃縮性となる。表皮層はやや厚く、角化亢進の状態を示し、核が水腫性に腫大しているものもある。

#### (8) 非照射対照群の組織所見

i. 接種後8日の腫瘍（大きさ $10 \times 10\text{mm}$ ）（Cb, 附図(n)）

腫瘍は充実性増殖を示すが、中心部に壞死巣を有する。一般に腫瘍細胞は比較的揃つた中等度の大きさをなし、密に網状をなして増殖し、比較的小血管を伴つた出血を交える。周辺にはやや小型の濃染化した細胞がばらばらになつて浸潤し、周辺組織の水腫を伴い、境界は不明瞭である。この現象は表層の真皮層でも深層の筋組織ででも類似の所見を呈する。腫瘍組織内には多少の纖細な線維を伴うが、特に強い増殖を認めず、屢々核分裂像を認めるが、核がやや大きく類円形を示すものと、やや濃縮萎縮形を有するものとの差があるが、特に巨核細胞は認めない。

ii. 接種後10日の腫瘍（大きさ $16 \times 16\text{mm}$ ）（Cd, 附図(o)）

腫瘍の拡がりは著しく、表面は乳頭層に達し深部にも深く到達している。中心部には不規則な壞死と出血とを認める。腫瘍細胞の配列は更に密になり、核分裂像に富む。壞死巣の附近では核細片その他の変性像を見るが、充実性の部分では殆ど核の変性像を見ない。周辺部では、浸潤性増殖を示し、比較的小型の細胞が粗に浸潤している。一部では乳頭層まで達し、表皮の水疱形成を伴う。線維形成は一般に乏しい。

iii. 接種14日後の腫瘍（大きさ $20 \times 21\text{mm}$ ）（Cg, 附図(p)）

腫瘍は概して充実性増殖を示し、間に不規則の壞死を伴い、殆んど真皮層を埋め、尖端では壞死に陥り糜爛状態を呈している。充実性の部では腫瘍細胞は一般に活動性の所見を示し、核分裂像も多くみられる。筋層側では浸潤性の増殖を呈している。周辺部に浮腫と軽微の炎性反応を伴うが、一般に組織反応は乏しい。

#### IV. 総括

##### (1) 600r 照射群

肉眼的な変化からみると、腫瘍は何れも照射後の縮小を示さず、或るものは増大し、或物は不变のまま死亡している。併し乍ら、組織学的に見ると、対照例に比較して若干の変化が認められ、少く

とも照射によつて腫瘍が或程度の影響を蒙つてゐることが分る。即ち、照射4日後の腫瘍切片に見る腫瘍細胞核の細片化及び濃縮や原形質の濃染及び萎縮、時として融解傾向など、又、一方、線維組織の形成の傾向などは対照例に認められぬ変化であつて、これらは一方では腫瘍細胞の崩壊、他方では極めて軽微乍らも治癒化への傾向が起つてゐると見做してよいと思う。

##### (2) 1000r 照射群

1000r 照射群に於ても 600r 照射群と同様に、肉眼的変化では特記する程の照射効果を認めていない。照射後にも腫瘍は殆ど全て増大して居り、ただ1例に於て比較的長く生存したと思われるのみである。併しながら、本群に於ても組織学的変化の上では腫瘍細胞の退行変性が確認され、又、若干の反応性の肉芽組織形成を認めることが出来る。これらの所見は 600r 群に於て認められたものと殆んど同じで、X線照射による影響と考えられる。

##### (3) 1500r 照射群

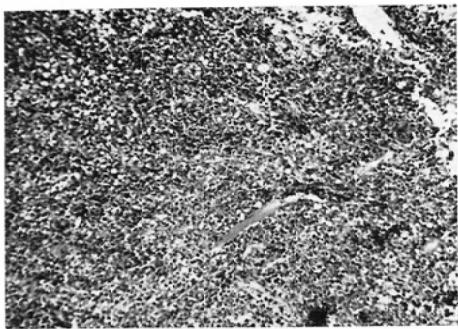
7例について行つたがその中の5例については肉眼的に照射効果を認めない。その他の1例では照射後若干の縮小の傾向を示し、更に他の1例では照射4週間後に完全な消失を認めた。即ち、1500r 照射すると腫瘍の縮小乃至消失を来す例もかなり出でてくる様である。その組織学的所見に於ては変化は必ずしも著明なものは把握されなかつたが、前群と同じく、広汎な壞死巣と反応性肉芽組織形成が認められた。但し、腫瘍の破壊が著しくないために一方では腫瘍の再発育とも言うべき変化も認められている。

##### (4) 2000r 照射群

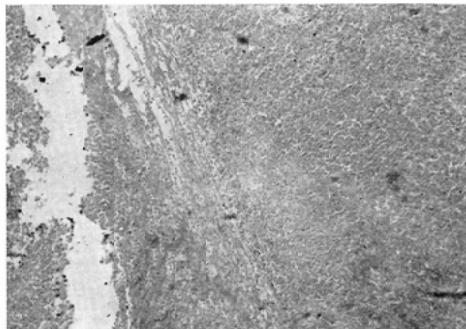
2000r 照射群になると、照射によつて腫瘍が縮小する例の方が多いくなつてゐる。即ち、3例では照射11日後に完全に消失し、他の3例でも縮小を認めている。

組織学的に検討した例についてみても、腫瘍の大小による差も考えられるが、何れも照射による腫瘍細胞の破壊及び修復過程の傾向が認められる。即ち、小腫瘍では照射2日後に既に腫瘍細胞

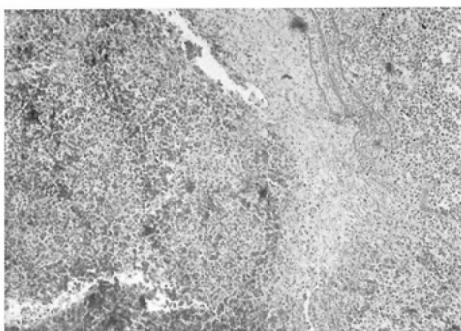
附図 (a)  $R_1$  600r 照射 4 日後



附図 (b)  $R_{12}$  1000r 照射 4 日後



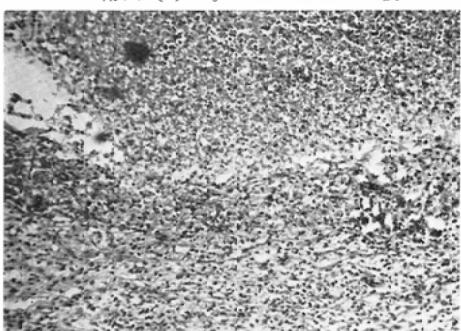
附図 (c)  $R_{11}$  1000r 照射 8 日後



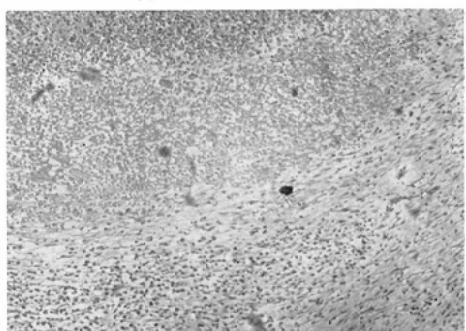
附図 (d)  $R_{13}$  1500r 照射 4 日後



附図 (e)  $R_6$  2000r 照射 2 日後



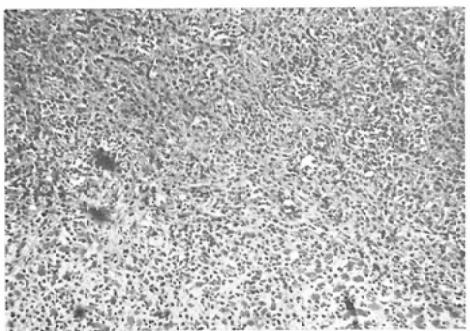
附図 (f)  $R_7$  2000r 照射 4 日後

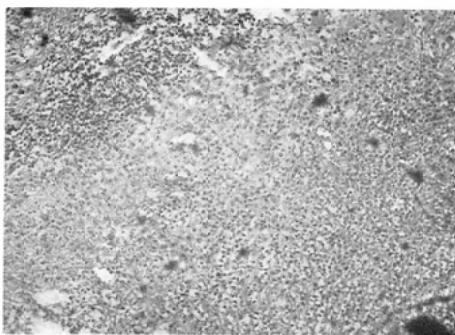
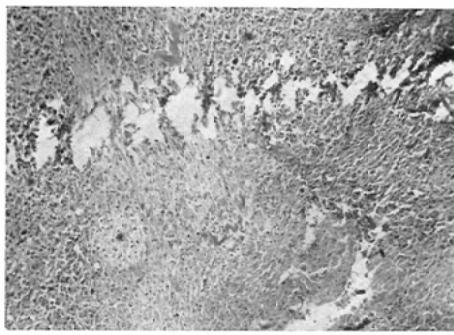
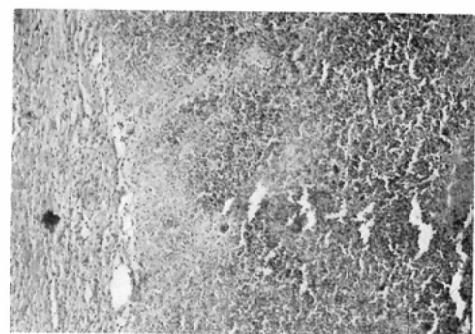
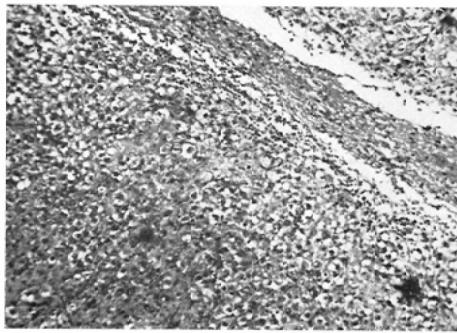


附図 (g)  $R_8$  2000r 照射 8 日後

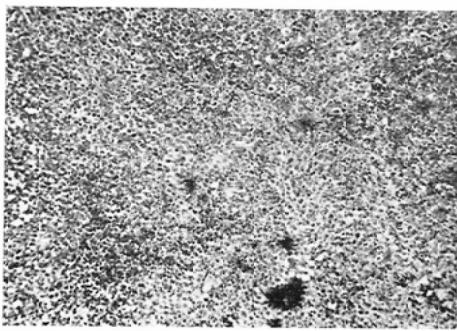


附図 (h)  $R_3$  3000r 照射 4 日後



附図 (i)  $R_s$  3000r 照射 8 日後附図 (j)  $R_s$  3000r 照射 15 日後附図 (k)  $R_{10}$  4000r 照射 4 日後附図 (l)  $R_s$  4000r 照射 8 日後附図 (m)  $R_2$  5000r 照射 2 日後

附図 (n) Cd 対照 (接種 8 日後)



附図 (o) Cd 対照 (接種 10 日後)



附図 (p) Cg 対照 (接種 14 日後)



核の空胞形成、濃縮及び細片化を認め、核分裂は少く、又分裂を示しながら濃縮しているものも認められる。又、かなり大きな腫瘍では照射4日後に於て、一方では腫瘍細胞の活潑な核分裂や周囲への浸潤を認め乍らも、他方では腫瘍の中央部から表層にかけては広い壞死巣と共に核濃縮や空胞形成を認めている。同時に肉芽組織形成の傾向も認められる。更にやゝ大きい腫瘍では照射8日後に於て腫瘍のかなりの縮小を示すと同時に腫瘍細胞の核分裂を殆ど認めず、それと共に核のいろいろの変性像が存在し、他方では周辺に著しい肉芽組織の形成を示している。

即ち、組織学的に見た場合、小さな腫瘍では、照射後すぐに腫瘍の破壊と組織の修復が起り、かなり大きい腫瘍では照射後やゝ時間を経過してその破壊が著しくなり同時に修復も目立つてくると見做される。

#### (5) 3000r 照射群

17例について行つたが、肉眼的所見では腫瘍の大小とは余り関係なしに、その6例に於て完全消失を認め、又、9例に於てはこれという程の縮小効果を認めなかつた。併し乍ら、組織学的所見からみると、何れも腫瘍組織の破壊と肉芽組織による修復とをいろいろの程度に認め、照射による効果と考えられた。

即ち、やゝ大きな腫瘍について4日後に検査してみると、腫瘍は著しく縮小して居り、腫瘍細胞核の変性が著しく核分裂は殆ど認め難く、一方肉芽組織がかなり強く形成されている。又、照射後8日で腫瘍がむしろ増大した例についてみても、核分裂が著しく周囲への浸潤の強い部分を残し乍ら、或部分では核の崩壊を認め、肉芽組織形成もかなり著しいのが認められる。更に照射後縮小しつゝある腫瘍の15日後の所見では腫瘍組織は中心部に壞死巣を伴つた肉芽組織の形となり、一部は瘢痕組織化の傾向をも示している。これらの組織学的検索を行つた3例は照射時の腫瘍の大きさが何れも殆んど同じであつたが、照射後の経過は必ずしも同一でない。

#### (6) 4000r 照射群

5例について行つたが、腫瘍は何れも照射後間もなくより縮小を示し、その3例は後に完全に消失した。即ち、何れも肉眼的にも効果を認めた。これらを組織学的にみると、照射後4日目に於て既にかなり著しい濃縮を示した腫瘍細胞が散在する程度となり、之に対して肉芽組織が目立つてきている。更に時間がたつて照射8日後のものでは、これらの変化が更に著しくなつてゐる。即ち組織学的にも照射効果は明らかである。

#### (7) 5000r 照射群

7例について実験したが、本群に於ても照射後いづれも腫瘍の縮小を来たした。組織学的にも照射による腫瘍組織の崩壊と肉芽組織の形成の傾向が認められた。即ち、照射2日後の切片に於て、一部に核分裂の活潑な腫瘍細胞を認め、周辺乃至深部への浸潤も著しいが、一方に於て、核空胞形成や異形核分裂を示している。

(8) 以上の各照射群を総括してみると、肉眼的変化を中心にしてみた場合には1500r以上の量を照射した場合に有効の例がある。600r及び1000r照射群ではいづれも肉眼的に確認出来る程の変化が起らない。4000r及び5000r照射群では全例に於て腫瘍の縮小乃至消失を認めてゐる。これ等の中間の2000r及び3000r照射群では肉眼的に有効であつたり無効であつたりし、その程度は腫瘍の大さとは直接の関係がない。

一方、組織学的变化の点よりみると、600r照射によつて既に或程度の腫瘍の破壊性変化と修復性変化とが起つて居り、これが照射線量の増加と共に著しくなつてゐる。そしてこれ等の変化は照射量や腫瘍の大小などによつて若干の差があるが、一般に腫瘍の大小と照射効果との間には直接の関係を認め難い。

#### V. 考 按

癌の放射線治療の際に一つの重要な問題点と見做されるものに癌の放射線に対する感受性という問題が挙げられる。癌の放射線感受性を決定する因子には照射される放射線の側のものや、癌組織の存在する環境に因る如きものがあるのは勿論であるが、この他に癌細胞乃至癌組織自体に基く問

題が大きな役割を占める。即ち、腫瘍の発生母地乃至部位による差、腫瘍の組織像による分類、臨床的形態及び組織学的な拡り方、腫瘍の大きさ、周辺正常組織との関係等である。

癌の大きさと放射線感受性との関係については、古くからいろいろと問題とされているところであり、癌の大きい程これを破壊消失せしめるに要する放射線量が大となり、又、癌が大きい程放射線に対して抵抗が大きいということは日常屢々経験する所である。即ち、Hilton<sup>1)</sup>は Reticulosis のX線治療について、Peters<sup>2)</sup>は Hodgkin 氏病の放射線治療について、Merner 及び Stenstrom<sup>3)</sup>も亦同じく Hodgkin 氏病の放射線治療について同様の経験を述べて居り、その他同様のことを記載している文献も少くない<sup>4)-11)</sup>。我国に於ても塚本<sup>12)-13)</sup>は主として舌癌のラヂウム治療の経験より、腫瘍の占める容積が大きくなる程、これを消失させるに要する線量が増大し、腫瘍を治療するに必要な照射野乃至容積線量が大きくなる程、健康組織の耐容量は低下する、と一般的に結論している。

一方、Nice 及び Kuntz<sup>14)</sup>は以上の如き臨床経験が統計的に有意義であるか否かを検討するために動物実験を行つてある。即ち、種々の大きさの淋巴肉腫移植腫瘍を右腹部皮下に作り、これに対して種々の量のX線照射を全量一時照射の形で行つて、腫瘍の消失即ち治癒の起る率を観察して次の如き結果を示している。直径 0.8cm乃至 2.2 cmの大きさの腫瘍を有する 657例のマウスについて 200r 乃至 1500r を照射すると、先づ、200r 乃至 400r 照射群では 0.8—1.0cmの腫瘍は 32%，1.2—1.4cmのものは 23%，1.6—2.2cmのものは 13%の治癒率を示し、450r 乃至 800r 照射群では 0.8—1.0cmの腫瘍は 64%，1.2—1.4cmのものは 47%，1.6—2.2cmのものは 19%の治癒率を示し、又、1000r 乃至 1500r 照射群では 0.8—1.0cmの腫瘍は 50%，1.2—1.4cmのものは 9%，1.6—2.2cmのものは 18%の治癒率を示している。即ち一般には大きな腫瘍程X線に対して抵抗が大きいと述べている。尙比較的大きいものは

200r 乃至 400r では殆んど影響を受けず、又、1000r 乃至 1500r 照射群では例数が少ないと及びその照射によつて動物が死亡するために成績が悪いと述べている。

私は吉田肉腫<sup>15)</sup>腹水を大腿皮下に接種して腫瘍を作つてその大きさとX線照射効果との関係について検討したが吉田肉腫に対する放射線の作用については以前から数多くの報告があり、私の属する教室でも既に貴家<sup>16)</sup>、小原<sup>17)</sup>、泉<sup>18)</sup>、一方井<sup>19)</sup>、松本<sup>20)</sup>らがいろいろの観点より実験を行つてゐる。吉田肉腫腹水を皮下に接種した場合に、容易に皮下に腫瘍を形成することは吉田肉腫発見の当初より知られた事実であつて、かくして作られた実験的腫瘍がいろいろの研究に極めて有利なものであることは言を俟たない。腹腔内に移植後數日たつて殆んど純培養の状態に発育した吉田肉腫腹水の約 0.05cc 乃至 0.1cc をとつて大腿皮下に接種すると、数日乃至 1 週間後には直徑 5 mm 乃至 20mm 位の大きさの腫瘍を形成する。その大きさは腹水の量、腹腔内接種時の状態、などによつて差があるようと思われる。放置すると腫瘍は漸次大きくなるが、動物はかなり長く生存し、40日以上生きるものもある。私はこれらのいろいろの大きさの腫瘍に各種の量のX線照射を行つてその経過を追求した次第である。

600r 乃至 1000r 照射した例では照射による効果は肉眼的には確認されない。而も腫瘍の大小に拘りない。Nice 及び Kuntz は 1000r 以上腫瘍に照射すると、動物が長く生存しないために照射効果を確認出来ず、従つて治癒率が低下すると述べているが、今回の実験に於ても 600r 及び 1000r 照射例の多くの例が照射後數日で死亡しているのは、或は認める程の照射効果を確認出来ない中に腫瘍による衰弱と照射による全身的影響によつて死亡したものと考えるべきかも知れない。併し乍ら、組織学的にはX線の効果は確認出来た。

1500r 以上になると、その照射効果が肉眼的にも明らかである場合が出てくる。そして線量が大になるにつれて照射効果が著しくなつてゆく。但し、これらの場合に於てもやはり、腫瘍の大きさ

と照射効果との間には直接の関係を確認出来なかつた。併し、今回扱つた腫瘍の大きさは直径5mm乃至20mm、時として30mmのものの範囲であつて、この範囲の大きさについての所見であるので、若しもこれよりも小さいか又はこれよりも著しく大きい腫瘍についても観察すれば、大小による差というものが認められるかも知れない。

併しながら他面、組織学的な変化の点では、例えば2000r照射例に於て見る如く、小さな腫瘍では照射後のかなり早い時期に、又、かなり大きい腫瘍では照射後かなり時間をおいてから、腫瘍の破壊及び組織の修復という変化が出て来る様で、この点で腫瘍の大小と照射効果の差の関連の一部が認められる。尚、照射後の肉芽組織形成は照射量を増すに従つて著しくなり、これは網野<sup>21)</sup>の放射線瘢痕化の観察の結果と同様である。

2000r以上を照射した場合には腫瘍の反応はより著しくなり、之等に於ては、この大きさの範囲では大小による反応の差を確認出来なかつた。

## VI. 結 論

(1) 腫瘍が大きい程、放射線に対して抵抗性が大きくなると一般に云われているが、それを知りたいと思い、吉田肉腫皮下腫瘍を用いて動物実験を行つた。

(2) 0.5cm乃至2.0cm直径の種々の大きさの腫瘍に対して、600r乃至5000rの7種の量のX線照射を行つて、その後の肉眼的及び組織学的検索を行つた。

(3) その結果、肉眼的には600r及び1000r照射例では殆んど照射効果を認めず、1500r照射によつて若干の効果を認め、2000r以上の量になると照射量の増加と共に照射効果が増大し、4000r及び5000r照射に於ては殆んど確実な効果を認めた。

(4) 肉眼的に観察した場合、ここで扱つた範

圍内での腫瘍の大きさと照射効果との間には直接の関係を確認出来ず、照射効果は照射線量の大小に左右された。

(5) 組織学的に観ると、照射効果は既に600r照射例に於ても明らかで、線量の増加と共に著しくなるのが認められた。

(6) 組織学的に観察した場合、大きな腫瘍に於ては照射後早期に照射効果と思われる変化が起り、又、大きな腫瘍では同様の変化が照射後かなり経つてから起るが認められた。即ち、照射効果はこの点で腫瘍の大小と関係があるのが認められた。

(本文の概要は第18回及び第19回日本医学放射線学会東北北海道新潟地方会に於て発表した)。

## 文 献

- 1) Hilton: Brit. J. Radiol. 24 (1951) : 491.
- 2) Peters: Am. J. Roentgenol. 63 (1950) 299.
- 3) Merner & Stenstrom: Radiology. 48 (1947) : 355.
- 4) Gilbert: Am. J. Roentgenol. 41 (1939) : 198.
- 5) Hynes & Frelick: Am. J. Roentgenol. 70 (1953) : 247.
- 6) Sahyoun & Eisenberg: Am. J. Roentgenol. 61, (1949) : 369.
- 7) Finzi: Am. J. Roentgenol. 39 (1938) : 261.
- 8) Holmes & Schulz: New England J. Med. 235 (1946) : 789.
- 9) Craver: J.A.M.A. 136 (1948) : 245.
- 10) Nice & Stenstrom: Radiology. 62 (1954) : 641.
- 11) Kligerman, & al.: Am. J. Roentgenol. 82 (1959) : 626.
- 12) 塚本: 診断と治療, 42巻(昭和29年): 474頁.
- 13) 塚本: 日医放誌, 第17巻(昭和34年): 435頁.
- 14) Nice & Kuntz: Radiology 68 (1957): 555.
- 15) 吉田: 吉田肉腫, 寧楽書房(昭和27年).
- 16) 貴家: 日医放誌, 第12巻(昭和27年)第8号, 8頁.
- 17) 小原: 日医放誌, 第15巻(昭和30年) 624頁.
- 18) 泉: 日医放誌, 第15巻(昭和31年) 1132頁.
- 19) 一方井: 日医放誌, 第17巻(昭和32年) 6頁.
- 20) 松本: 日医放誌, 第17巻(昭和33年) 1281頁.
- 21) 網野: 日医放誌, 第18巻(昭和33年), 335頁.

## Relation of Tumor Size to Radiation Effect

By

Tsutomu Nagano

From the Department of Radiology, Faculty of Medicine,  
Tohoku University, Sendai, Japan  
(Director: Prof. Y. Koga)

It has been observed clinically that relatively large tumors require larger doses of irradiation for local eradication. To test whether this observation is significant, I studied the relation of tumor size to radiation effect using subcutaneously transplanted Yoshida sarcoma in rats. The sizes of tumors are 0.5 to 2.0 cm in Diameter and the doses irradiated are 600 to 5,000 r.

The results obtained are as follows:

- 1) Macroscopically, in cases of 600 r and 1,000 r no significant effect was seen, in cases of 1,500 r the effect was slight, and in cases of over 2,000 r the effect was increasingly distinct with increasing dose.
  - 2) In this range of doses irradiated, there was no distinct relation of tumor size to radiation effect which seemed to be due to the dose irradiated.
  - 3) Histologically, the effect of irradiation was significant even in cases of 600 r, being more significant with increasing dose.
  - 4) The histological changes were seen soon after the irradiation in smaller tumors, while the changes occurred later in larger tumors. In this point the relation of tumor size to radiation effect is significant.
-