

Title	放射線骨傷害の臨床的実験的研究
Author(s)	田ヶ谷, 二三夫
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1967, 27(2), p. 173-203
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16796
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

放射線骨傷害の臨床的実験的研究*

東京大学医学部放射線医学教室 (主任: 宮川正教授)

田ヶ谷 二三夫

(昭和41年10月19日受付)

Bone Lesions Following Postoperative Radiotherapy for Cancer of the Breast*

By

Fumio Tagaya M.D.

(Director: Prof. M.D.Sc. T. Miyakawa)

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Univ. of Tokyo, Tokyo, Japan.

1. Introduction

Bone injury following radiotherapy for cancer of the breast, has been described in many publications²⁰⁾⁻³¹⁾.

This paper is an evaluation of these radiation induced bone changes in terms of incidence, correlate factors and morbidity according to the present materials from our clinic.

Criteria:

All patients were selected according to the following criteria:

1) Bone lesions following radiotherapy are able to classify into three types of Fig. 1 in radiograms. Among them type C of bone changes—radiolucent—suggests strongly radionekrosis of bone, but in this paper such changes was not described and rather omitted, because they were unable to distinguish radiation bone injury from metastatic lesions pathologically.

2) All patients should to be followed up their health condition with radiograms during about six months or more after their radiotherapy with interval at least one month.

3) No patients should have any sign of metastasis nor recidivations.

2. Incidence

In these six years from October 31, 1954, to September 30, 1960, seven hundred and more patients with cancer of the breast consulted our clinic with aim of postoperative irradiation. They were all operated radically. Among them one hundred and forty four patients were selected according to the above mentioned criteria.

In these 144 patients, radiation pneumonitis were observed in eighty two patients ($82/144=56.8\%$) and among these 82 patients with radiation pneumonitis fifteen patients ($15/144=10.4\%$, $15/82=18.3\%$) were found out their so-called radiation ositis.

This incidence (10.4%) is the largest number in Japan except Toyamas report⁵⁹⁾. (Table 3)

Case reports of all 15 patients are shown in Table 2.

* 本論文の要旨は昭和36年3月18日第127回日本医学放射線学会関東部会に於て報告した。³¹⁾

* This article was stated at the 127th Radiology Society of Kanto District, on Mar. 18, 1961.

3. Correlating factors

From 1954 to 1960, radiation technique has been changed several times in our clinic. (Table 1 and Fig. 2)

Therefore all 144 patients were divided into eight groups according to their physical factors. Correlation with incidence of bone changes and physical factors is shown in Table 1.

This suggests us that the higher tension of machine use, the more cases with radiation pneumonitis and bone changes are appeared.

AC-17 group in Table 1 means that the patients in this group were injected 100 mg of "AC-17" (Adrenochrom semicarbazon, Tanabe) intravenously every other days during their radiotherapy. This medicine is not allways effective for radiation pneumonitis and ostitis. The author, as a member of coworker, already has reported the results of administration of AC-17, namely this medicine has not enough effects to decrease incidence of radiation pneumonitis and ostitis, but to minimize injury grade of lung, bone and skin³²⁾.

4. Relation between radiation pneumonitis and bone lesions. (Table 5)

As concerns grade of lung injury, this report gives an evaluation to Oka's recommendation classification fo radiation pneumonitis. That is, lung lesion is expressed as its anatomical extent of affected lung. Its results shows in Table 5. This means all patients with bone injury have more or less lung lesions simulaneously. The more server lung injury the patient has, the more incidence of bone lesion is appeared.

5. Localization and incidence of bone injury (Table 4)

Table 4 shows localization and incidence of bone lesion. It is very characteristic that the affected region is the same irradiation area. The second rib has the most frequency, the third rib is secondly, the fourth ranks next to, each one has bone lesion on the first and the fifth. Four clavicles are fractured. Skin scar are found in all patients more or less. Fig. 3 shows radiation scar in Case No. 9 in Table 2, who was irradiated with the most amount of dose in our clinic. Almost of patients with bone lesions were affected such skin reaction.

6. Interval from radiotherapy to bone lesion. (Table 4)

Twenty nine lesions in fifteen patients were examined and results are shown in Table 4. This means, injury of the clavicle appears in about three years after irradiation, the second rib is affected in about one year or two, and the third and the fourth ribs are observed in about three months or one year after radiotherapy.

This suggest us that if simple fractional radiotherapy at right angle fields to amount of about 4000R (air dose) in overall time two months was performed for cancer of the breast postoperatively, bone lasions should to be observed in such interval. Comparring with resperts in Table 8, this interval is found out rather short than other reports.

7. Case reports.

Only three patients were quoted in this article, but all protocols are shown in Table 2 and other Tables and Figures.

Case 1 (Case No. 4 in Table 2)

F.S. 44. woman.

*A radical mastectomy was performed on May 10, 1957.

*The patient was given postoperative irradiation, receiving 4500R (air dose) to each three portals, supraclavicular, axillar and parasternal, measuring 10 by 10 cm. She received 300R daily to each field, at 200 KV, 50 cm. t.s.d., with 1.0 mm Cu. filter, from May 25 to July 20, 1957.

(Fig. 4 (1))

*On August 17, one month after the irradiation, she was affected with radiation pneumonitis in lobe size. (Fig. 4 (2))

*In November this radiation pneumonitis was disappeared beeing transplantation into mediastinum, bone changes were not observed. Fig. 4 (3)

*On March 3, 1958, after 7 months, the third rib was fractured. Fig. 4 (4)

*On Oct. 7, 1958, the second rib was affected in changes of type A as above mentioned. Fig. 4 (5), (6). Thereafter irregular calcification on the third rib was observed. Fig. 4 (7), (8).

*In June, 1960, 36 months after the radiation, she pushed after a handwheel, and suffered a fracture of the right clavicle with noise and pain, which to date has not healed up. Fig. 4 (9). Three years after the treatment of orthopedic surgery no any sign of regeneration has been observed. Fig. 4 (9)'.

Case 2 (Case No. 5 in Table 2)

H.T. 70. woman.

*A radical mastectomy of the left side was performed on May 30, 1957.

*She was given radiotherapy, receiving 3300R to each three portals as above mention, from June 10 to August 15, 1957.

*On Oct. 19, 1957, two months after irradiation, radiation pneumonitis in segment size and bone lesion of the second rib in type A were appeared. Fig. 5 (2)

*On Nov. 30 1957, the third rib was fractured without any symptoms. Fig. 5 (3)

*On Sept. 13, 1958, 13 months after, resorbtion was observed. Fig. 5 (4)

*On Dec. 5, 1958, 16 months after, calcification was appeared. Fig. 5 (5)

*On June 18, 1959, fracture of the rib was healed up. Fig. 5 (6)

*Fig. 5 (7) shows bone changes on Feb. 18, 1960, after 30 months.

Case 3 (Case No. 6 in Table 2)

C.I. 50. woman.

*In June 1957, a radical mastectomy was performed in her right breast and postoperative irradiation was given amount of 4500R of each three portals as above, from July 6 to Oct. 18, 1957. Fig. 6 (1)

*On Jan. 23, 1958, three months after irradiation, the third rib was fractured with radiation pneumonitis in segment size. Fig. 6 (2)

*On June 3, eight months after, calcification was appeared. Fig. 6 (3)

*On Dec. 23, 1958, irregular patch was appeared and almost healed up. Fig. 6 (4)

After this radiogram, she admitted to another hospital for treatment of fracture of the second rib and the clavicle, but these affairs were omitted because of short of details.

8. Symptoms

Symptoms are very minimal found as shown in Table 6. Rather cough dominated.

9. Transference of bone lesions.

Shows in Table 7. The difference of prognosis between fracture of the clavicle and ribs was found out.

As for the clavicle, regeneration is unexpected, but for ribs almost of them may heal up without any treatment.

Fig. 7 (1), (2) and (3) show course of Case No. 3 in Table 2, (1) when her fracture of the clavicle and another (2) and (3) four and five years after fracture.

10. Pathologic findings

It is very difficult to extirpate the affected bone, because of slight symptoms, spontan healing and radiation scar. So there is no specimen from the present series until this report was written. Therefor the author will state two autopsy cases who had radiotherapy for cancer of the lung region. Fig. 8, Fig. 9, Fig. 10, and Fig. 11.

11. Discussion

1) The incidence of bone lesions in the present series is the greatest in the reference comparable with. The reason is discussed and concluded as follows

(1) the patients were followed up with many radiograms in short intervals (two weeks or every month), and examined with great carefulness.

(2) the present series were irradiated with single fractional technique within overall time about two months. Contraly many other authors adopted "Serien" technique (Hofelder's). In addition to that, the present series were irradiated at right angle to each portals. As for tangential irradiation, Kikuchi²⁸⁾ reported "none". In spite of adaptation of telecobalt apparatus, the bone lesions are still found out. (Toyama)⁴⁰⁾

(3) As for physical factors, there is no remarkable difference among authors.

2) Age distribution are examined. Previously the authors reported a statistic on 251 cases with cancer of the breast in our clinic from 1950 to 1956. And results said that average age was 47.1 years old (s.d.=6.9). Contraly average age was 48.3 years old (s.d.=10.3) in these bone affected series. As a result, there is no remarkable difference between them.

3) Uptake of the ⁴⁵-Ca for irradiated rib and unirradiated femur of rabbits were examined. Results are shown in Fig. 12, 13 and 14.

目 次

I 緒言	4. 肺領域照射解剖例の組織学的検討
II 術後乳癌照射後に現われた鎖骨、肋骨等のX線傷害の臨床的経験	5. 考按
1. 放射線骨傷害のX線像の形態	III ⁴⁵ Ca 代謝よりみた放射線骨傷害
2. 放射線骨障害の発生頻度	(1) 研究目的
(1) 年齢との関係	(2) 研究方法
(2) 骨傷害の発生時期	(3) 成績
(3) 骨傷害の発生部位とその頻度	(4) 考按
(4) 照射方法との関係	IV 結論
(5) 肺傷害との関係	V 文献
3. 臨床例	
(1) 照射骨の変化を拡大(特に骨折)させた誘因と自覚症状について	
(2) 骨傷害の予後	

I. 緒 言

近年悪性腫瘍に対する放射線治療(以後、放射と略す)は、次第に高エネルギー、大線量となり、この為治癒率、生存率共に改善を見つつあるが、同時に従来余り問題とされなかつた深在正常

組織の傷害が注目されるようになって来た。胸部領域の悪性腫瘍の放射後に起る肺傷害、そして本論文の骨傷害などがそれである。表在の正常組織の傷害は早期に起る故に、比較的発見も容易であり、且又知見も多い。之に反して深在の晩発的な傷害は、それが照射との関連が不明瞭である事もあり、又それらが照射終了後吾々治療医の手を離れた後に起る事などの為概して該傷害の知見が乏しく、しかも事態は重大な事が多い。臨床放射線医としては、照射中は勿論、照射終了後といえども綿密な観察が必要である。

文献的考察

成長中の骨（特に骨端部）照射で骨成長の障害を招来する事は古くから知られ報告も多い^{1)~9)}。

成人の放射線骨傷害については、主として放射の合併症としての報告がある。例えば Perthes (1923)¹⁰⁾の下口唇癌の術後予防照射後の下顎骨壊死の報告があり、同様に Zwerg (1936)¹¹⁾による口腔癌の放射後の下顎骨壊死の報告がある。子宮癌放射後の大腿骨々頭の傷害については、Kalayjan (1938)¹²⁾, Okrainetz (1939)¹³⁾, Grazek (1945)¹⁴⁾, Kok (1953)¹⁵⁾, Schnappauf (1957)¹⁶⁾, Lüdick (1961)¹⁷⁾などの報告がある。その他 Steller (1942)¹⁸⁾は10数年前の照射によって肋骨の壊死を生じた62才の医師の例を報告し、又 Birkner (1958)¹⁹⁾は種々の臓器組織の放射線の傷害について述べ、下顎骨、骨盤の傷害にふれ、且つ自然治癒した例を報告している。

本論文の主題である乳癌照射後の骨傷害に就ても過去に多くの報告がある^{20)~29)}。Eggs (1941)²⁰⁾の3例、Slaughter (1942)²¹⁾の8例、Steingraber (1951)²²⁾の2例、Schröder (1955)²³⁾の4例、本邦では野木村 (1960)²⁵⁾の3例、加藤 (1960)²⁷⁾の1例、菊地 (1963)²⁸⁾の5例、小林 (1964)²⁹⁾の2例の報告がある。之等諸家の報告はどれも症例報告で、その頻度が甚だ稀れである点で一致している。のみならずそれが偶然の機会に発見されたり、又は癌の骨転移と見誤られ、之に更に照射を加え、より著しい骨傷害を起した例などである。従つて放射線骨傷害が照射後どの位経過して発生

するものか、又どの様な骨変化が起るものか、照射条件との関係、又は臨床的特異性など臨床に極めて重要である諸点が詳かでない。この主因は照射による骨傷害の観察が、最初から計画的に小刻みに、長期間に亘つて経過を追つて行われていない事にある。

著者は上述の未詳の諸問題を解決する目的で、1954年10月から1960年9月迄の間に、種々異つた照射条件でX線治療を加えた乳癌患者は約700名であつた。この内後述の撰択に残つた144名について、照射後引続き長期間に亘り継続を追い、その骨変化を観察した結果を報告する。

なお照射線量と照射後の期間が肋骨にどのような影響を与えるかを知るために、家兎に⁴⁵Caを用いた実験を行つたので併せて報告する。

研究方法（動物実験については後述）

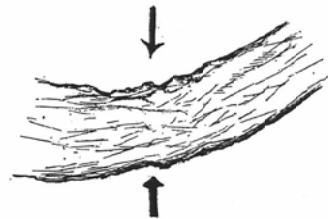
本論文の資料は、上記の6年間に乳癌の根治手術後、東大病院放射線科で術後照射を行い、照射終了後半年以上の経過を追求出来た症例144例である。

選択方法

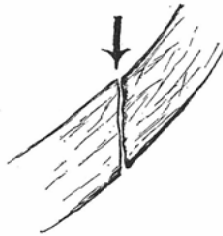
この統計の対象となつた患者は次の様に選択された。

- 1) 母集団は凡て、照射終了後2週間乃至1カ月の間隔で、6カ月以上に亘つてX線写真上で変化を追求出来、且つ癌の再発転移の徴候を見ない者に限つた。
- 2) 骨傷害はFig. 1の Type A, Type B に限つた。

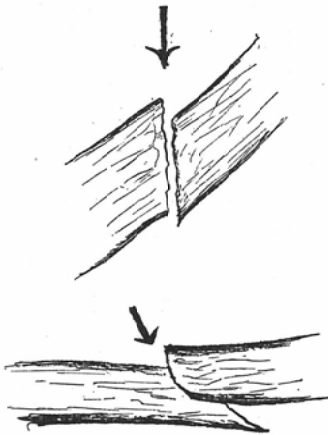
Fig. 1 Radiographic appearance of bone lesion after radiotherapy for cancer of the breast



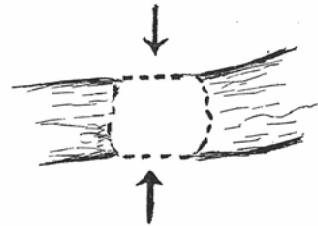
Type A.....Irregular line of cortex, decrease of trabecular structure and sometimes small patch of calcification.



Type B (1).....Fracture of rib and clavicle.



Type B (2).....Fracture with dislocation.



Type C.....Disappearance of osseous structure (radiolucency), strongly suggestive of radionekrosis, but unnegligible of metastatic cancer.

で、今回は除外した。従つて之も加えると、本論文の件数は2例増加する。Type A~Type Cについては後述する。

照射方法

既述の6年間に吾々の教室では、Fig. 2, Table 1に示す如く、X線深部治療装置の更新と放射線肺傷害防止の目的で、照射方法が変えられた。その特徴から大きく2つのグループに分けられる。

1) 150kVp~ 200kVpで、鎖骨、腋窩前及び後、及び手術創の4門に対し、1日200Rで1門が4000Rになる迄毎日照射、1門照射完了したら次の照射野に移る。(Technique A)

2) 170kVp~ 200kVpで1日に300R、鎖骨部、腋窩部直角、傍胸骨部の3門を、各々計4000

Type C は放射線骨傷害の最も重症の例と考えられるが、同部の病理検査が行われていないの

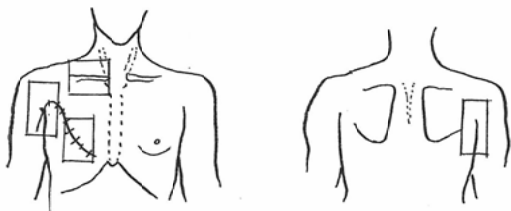
Table 1 Incidence of bone and lung lesions following radiotherapy for cancer of the breast, and its coincidence with physical factors*

kVp	No. of fields	R/day **	total R/field**	No. of patients	bone lesions No. of cases	%	lung lesions No. of cases	%
150	4	200 R	4000 R	14	2	14.3	2	14.3
170	4	200	4000	14	0	0.0	1	7.1
	3	300	4000— 5000	6	0	0.0	2	33.3
200	4	200	3400— 4400	3	1	33.3	2	66.6
	3	300	3600— 5700	28	9	32.1	28	100.0
	2	300	3600— 4200	16	0	0.0	8	50.0
200 170	3	300	3600— 4200	30	1	3.3	20	66.6
200 170 (AC-17)***	3	300	3900— 4200	33	2	6.0	19	57.6
			Total	144	15	10.4	82	56.9

* See Fig. 2 ** Air dose *** All patients of this group were injected 100 mg of Adrenochrom (AC-17) every other day.

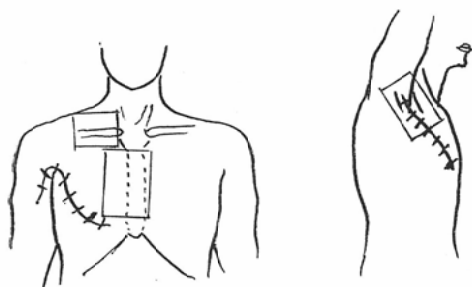
Fig. 2 Radiation method and technique

Technique A



Four fields……anterior clavicle, axillary anterior and posterior and chest wall being irradiated with following conditions, 150 kVp, 3 mA, filter 0.5 mm Cu., fsd. 30 cm, field size 10×8 cm, 200……300 R/day (air dose).

Technique B



As a rule, three portals……clavicle, axillary at right angle and parasternal……being employed, each portal being irradiated until total dose 4000R every other day. Later, in order to prevent radiation pneumonitis, technique being changed as follows……

- a) Anterior clavicle and axillary region being irradiated with conditions 200 kVp, 20 mA, filter 1 mm Cu., and parasternal with 170 kVp.
- b) Three fields as above, all patients in this group being injected 100 mg of adrenochrom (AC-17) every other day.
- c) Two portals except parasternal region.

Rとなる迄各野を毎日交互に照射を継続する。(Technique B)

またこの後者2)の方法で、肺、骨傷害を減らす目的で、傍胸骨部のみ 170kVpで照射するもの、及び傍胸骨部の照射を行わない2門照射等が行われた。

X線写真追跡の仕方

吾々の教室では、胸部領域の放治中及び放治後の追跡は、次のような原則で行っている。即ち治

療開始時、終了直後(要すれば放治中も)、放治後の約6カ月間は毎月、(この間異常影出現したときは2週間内外の間隔で撮影)、6カ月以後は隔月毎に1年に至り、1年以後は3カ月～6カ月間隔で出来る限り追求する。

なおX線写真は普通背腹方向撮影であるが、必要により側面、断層、高圧、斜位、気管支造影などの撮影が併用されることは勿論である。

かかる肺野を対象としたX線写真は通常、骨傷害を読影するにはあまり適当でない事が多い。特に後述する如く肋骨の傷害が概して外側方に起るので、漫然と読影しては見逃されやすい。吾々の教室では特に肺、肋骨などの研究グループが編成されて読影にあたった。

II 術後乳癌照射後に現われた鎖骨肋骨等のX線傷害の臨床的経験

本症例の凡てを一括して Table 2 に示した。

1. 放射線骨傷害のX線像の形態

従来臨床報告はどれも、X線像で主として“骨折”を取りあげている。しかし短い間隔で反覆して長期間に亘って撮影した多数のフィルムを詳細に比較観察すると骨折以外の骨の変化を、容易に知り得るのみならず、その経過を追求することにより、放射線骨傷害の特殊な臨床像が把握出来る。Fig. 1 は著者の観察し得た骨傷害と思われる症例の、極期に於けるX線像の型である。勿論経過を追って見ると各型の間を移行するものがあるのが分る。

Type A の変化は Cortex line が不規則に波状となり、明らかに骨質の欠損吸収が現われている。この変化は次第に増強するが、しかしある時点で進行が止り、それ以後次第に仮骨陰影が不均等に出現して、所謂硬化像を呈する様になる。自覚症状に乏しく、多くは無自覚裡に起り、骨梁は淡く疎になるが残存している。透亮は進まず仮骨形成をみるので腫瘍の骨転移は否定出来ると思う。この Type A で固定しているものは15例中2例(29件中2件)で、又この Type A から後述の Type B に移行したり、又は Type B と共存しているものは、15例中3例(29件中4件)である。

Table 2 Protocols of bone lesions following Postoperative irradiation for cancer of the Breast.

Case Name No. (Age)	Primary tumor	Physical factors of radiotherapy				Grade of Radiation Pneumonitis		Bone lesions				
		Technique ¹⁾	kV	R/day ²⁾	total dose ³⁾	Overall time	Conventional Classification	Oka's Classification ³⁾	Localizations	Types ⁴⁾	Duration	follow up
1. F. S. (63)	left	A	150	200	4000R	months 3	minimal	lung lesion in acinus size	Clavicle fracture	B ₂	months 213	months 213
2. S. O. (45)	right	A	150	200	4000	2	minimal	acinus	IVth rib fracture	B ₁	21~28	about 9 years
3. M. O. (43)	l.	B	200	300	4200	3	marked	lobe	Ist rib Osteolyse fract IInd rib Clavicle fract.	A→B ₂ →C? A→B ₁ →B ₂ B ₂	14→50→83 14→66 38	8 years
4. F. S. (44)	r.	B	200	300	4500	2	marked	lobe	Clavicle IInd rib IInd rib IVth rib	B ₂ A→B ₂ B ₂ B ₁	35 15 5 56	7 years 10 months
5. H. T. (70)	l.	B	200	300	3300	2	moderate	segment	IInd rib Osteolyse IInd rib fract.	A B ₂	13~16 3	3 years
6. C. I. (50)	r.	B	200	300	4500	3	marked	lobe	IInd rib fract.	B ₁	3	1.5 years
7. Y. T. (41)	l.	B	200	200	4000	3	moderate	segment	IInd rib fract.	B ₂	26	2 y.
8. K. O. (32)	r.	B	200	300	5100	4	moderate	segment	IInd rib fract IInd rib fract	B ₁ B ₂	22~27 22~27	3 y.
9. E. H. (50)	l.	B	200	300	5400	3	moderate	segment	IVth rib fract.	B ₁	16~21	4 y.
10. Y. K. (33)	l.	A	200	300	5000↑	3	moderate	segment	IInd rib fract. IInd rib fract.	B ₁ B ₂	12 12	3 y.
11. K. S. (50)	l.	B	200	300	4100	2	moderate	segment	IInd rib Osteolyse IInd rib fract.	A B ₂	11 9~11	2 y.
12. C. N. (52)	r.	B	200	300	3600	2	moderate	segment	IInd rib fract	B ₂	5~10	1.5y.
13. F. O. (63)	r.	B ⁵⁾ (AC-17)	200 170	300	4300	2	minimal	seg. acinus	IInd rib fract IVth rib fract	B ₁ B ₂	13~16 3~5	3 y.
14. K. A. (49)	l.	B ⁵⁾ (AC-17)	200 170	300	3000	1.5	minimal	acinus	Clavicle fract IInd rib Osteolyse IInd rib fract IVth rib fract Vth rib fract	B ₁ →B ₂ A→B ₂ B ₁ B ₂ B ₂	70~77 5~77 3~6 6~8 18~36	6y. 6m.
15. S. H. (40)	l.	B	200 170	300	3900	2	minimal	seg. acinus	IVth rib fract.	B ₂	2	1 y.

※ 1) See Fig. 2) air dose, 3) H, Oka. "clinical Radiology" in Japanese 6, 15~29, 1961. 4) (See Fig. 1 5) These two patients were injected mg of Adrenochrom AC-intravenously every other day.

詳細は Table 2 に示してある。著者は5年以上経過を追った例にもなお、Type A から Type B に移行するものがあるのを見て、今後相当期間追求しなければならぬと痛感している。

Type B は従来大多数の報告にみられる骨折像で、骨折線を生ずるので発見されやすい。Type B (2)の如く骨折端の転位が加わると、更に発見は容易となる。皮質に Type A の如き変化を認める時と然らざる場合とがあるが、照射後短期間3～6ヵ月以内)に骨折する例では後者が多い。之は癌転移の際の病的骨折と異り透亮像を伴わない。通常は骨折部に仮骨化が起り、転位の程度により種々の変形を残して自然治癒するという経過をとる。Type B (1)は15例中8例(29件中8件)である。Type B (2)は15例中12例(29件中19件)で前述の如く3例(4件)の Type A からの移行がある。又(Type B (1)から Type B (2)への移行が1例(1件)ある。

Type C は骨組織(皮質及び髓質、骨梁)の消失による透亮像乃至陰影欠損をみるものである。恐らく Type A, Type B を経て Type C に至ると考えられるが、従来発見されたものは、照射後相当時がたつていたり、発見時已に Type C であたりするので、この移行を明かにすることが出来ない。この Type C の形は、これを放置して数ヵ月経過をみても、その形は不変なので、放射線による骨壊死が最も考えられるが、癌転移の疑いも否定出来ないであろう。著者もかかる2例を経験しているが、本論文作製迄に、後述の理由で病理標本が得られなかつた為と、この Type の例は充分な追求が行われていなかつた為に、“癌転移を否定出来ぬ例”として、これ等の Type C は本論文では除外した。

Table 2 の第3例が今後この Type C に移行するかも知れないので、興味をもつて追求してい

る。Fig. 7 (1)～(3)、坪井³⁰⁾によつて追加報告された例も、全くこの Type C で、数年間このままの形で不変であつたという。放射線骨壊死と考えられるが、自覚症状皆無のため、病理組織検査を行い難たかつた事は、著者の例と同様である。

2. 放射線骨傷害の発生頻度

1955年10月より1960年9月迄の6年間に、東大病院放射線科で術後照射を行い、本研究目的の資料特にX線写真にて確実に照射終了後半年以上経過を追求出来た乳癌患者は144例である。この中、骨傷害のあつたものは、Table 1 に示す如く15名(10.4%)であつた。この他にもなお6例以上の骨傷害と思われる例があるが、充分なX線写真がないことと、Type C に属する理由で除外した。

これまでの諸家の報告と比較すると Table 3 の如くで、遠山⁴⁰⁾に次いで頻度が高い。

種々の要因に従つて関連を調べると次の如くなる。

(1) 年令との関係

生物学的要因として年令を考慮する。本症例群は $\bar{x}=48.3$ 才, S.D.=10.3 で先に集計した⁴¹⁾、1950～1956年迄の乳癌術後照射例 251例でのそれは、 $\bar{x}=47.1$ 才, S.D.=6.9 であり、その差は僅かに1年高令であつた。

(2) 骨傷害の発生時期

骨傷害の発生時期を、照射終了からの月数で表わすと、Table 4 の如くなる。

即ち鎖骨は3年以後、第I肋骨は5年、第II肋骨1年～2年、第III肋骨3ヵ月～1年、第IV肋骨が3ヵ月～2年、第V肋骨が2年前後である。

(3) 骨傷害の発生部位とその頻度

骨傷害の発生個所は Table 4 に示す如くである。第II肋骨が最も多く9例、第III肋骨が8例、第IV肋骨6例、第I及び第V肋骨が各々1例で、

Table 3 Frequency of the bone lesions after irradiation for cancer of the breast.

Present series	Steingäber	Nogimura	Baudisch	Kikuchi	Toyama
(1961) *	(1951)	(1960)	(1960)	(1963)	(1965)
15/ 144=10.4%	1/80= 1.2%	3/70= 4.3%	4/ 369= 1.1%	5/56= 8.9%	?=17.7%

* This article was stated at the 127th Radiology Society of Kanto District, on March 18, 1961.

Table 4 Duration of bone injury

Localization of the affected bone	No. of cases	After the end of adiotherapy months
Clavicle	4	35 F*
		38 F*
		77 F
		213 F
First rib	1	14L***, 50F, 83N?****
Second rib	9	5 L
		11 L
		12 F
		15 F
		13-16 L
		13-16 L
		26 F
		22-26 F
Third rib	8	66 F
		3 F
		3 F
		3-6 F
		5 F
		5-10 F
		8-11 F
		9-11 F
Fourth rib	6	21-28 F
		2 F
		3-5 F
		6-8 F
		16-21 F
Fifth rib	1	21-28 F
		56 F
		18-36 F

total 29 in 15 patients.

F* =Fracture of bone=Type B in Fig. 1.
 L** =Osteolyse =Type A in Fig. 1.
 N*** =Osteonecrosis =Type C in Fig. 1.

骨折部位は外側方に多い。鎖骨骨折は4例である。

骨傷害の発生個所と照射個所とはよく一致し、且つ皮膚傷害(色素沈着, 脱色素, 毛細血管拡張など)の見られる個所と全く一致する。皮膚傷害の1例は Fig. 3 に示す如くで、Table 2 の症例番号9である。之は吾々の最大線量照射例で、個人差があるので一概には云えないが、本症例群の中では最大の皮膚反応例と考えられる。軽度の者も入れると、骨傷害の見られる殆んど全例の皮膚に、照射に依る反応が残存した。皮膚反応と肺組織傷害とは関連するらしいことが、従来から云われているが、骨傷害の場合にも同様であつた。Table 2 の総線量は、白血球減少症によることもあるが、大部分は各個人の皮膚耐量によつて定つ

Fig. 3 Radiation reaction on the skin, (case No. 9 in Table 3.)



たと考えてよい。

肋骨は比較的骨折しやすい骨であるが、この症例群 144例中で、非照射側の骨折は1例も無かつた。

本症例群は凡て根治手術後の照射例で、手術は小胸筋迄除去する。従つて時に上腕の挙上が充分に出来ない例もある。挙上が出来ないと、腋窩部に直角に照射する Technique B (Fig. 2) が行えないから、前方から照射せざるを得ない。従つて骨傷害も第Ⅱ、第Ⅲ肋骨の前腋窩線上に生じる。之に反し挙上出来る例、及び Technique A の例では、第Ⅲ、第Ⅳ肋骨の外側方(中腋窩線附近)に多く起る。

(4) 照射方法との関係

照射方法と骨傷害及び肺傷害との関係を示すと Table 1 及び Fig. 2 の如くである。

即ち、150kVpから200kVpになるに従つて、肺傷害も骨傷害も多く起っている。傍胸骨部を170kVpに下げるか、或いは同部分を照射しないと、肺傷害も骨傷害も減少する。Table 1 の“AC-17”例は、Adrenochrom semicarbazone (Tanabe) を隔日 100mg 静注した症例群で、詳細は別の論文にゆずる³²⁾。

(5) 肺傷害との関係

肺傷害の X 線学的分類は、従来から幾つかある。著者は、岡³⁴⁾が著者等の症例に基づいて案出

Table 5 Relation between radiation pneumonitis and bone lesion

Injury stadium of radiation pneumonitis			bone lesion	
conventional classification	Oka's* classification	No. of cases	No. of cases	incidence***
Marked	Lung injury in lobe size	3	3	100.0%
Moderate	Lung injury in segment size	16	9	56.3%
Minimal	Lung injury in lobule and acinus size	63	3	0.05%
All irradiated patients with cancer of the breast	144	82	15	15/144=10.4% 15/82=18.3%

* Rinshō Hōshasen (clinical Radiology) Vol. 6, No. 1, 15-29, 1961.

*** incidence = No. of cases with bone lesions/No. of cases w. rad. pneumonitis.

した、傷害度を肺の解剖学的に大きさで表示する分類を採用し、之に従来一般に用いられている分類を併記して、肺傷害と骨傷害との関係を表示すると Table 5 の如くなる。

即ち骨傷害のある全例に、軽重を問わず肺傷害が見られた。肺傷害のある例の15例/82例=18.3%に、骨傷害が見られた。しかも肺傷害度の高い程、骨傷害発生頻度は高い。

3. 臨床例3例 (Table 1, Table 2, Fig. 4, Fig. 5, Fig. 6)

全例については Table 2 に示した。ここでは3例の経過を例示する。

第1例 (Table 2 の症例4), Fig. 4 参照 F.S. ♀

44才.

○昭和32年初め、右乳房上下方に腫瘍を気付く。

○同年5月10日 根治手術。

○同年5月25日～7月20日迄、術後照射。

腋窩部 4500R (空中線量)

鎖骨部 4500R

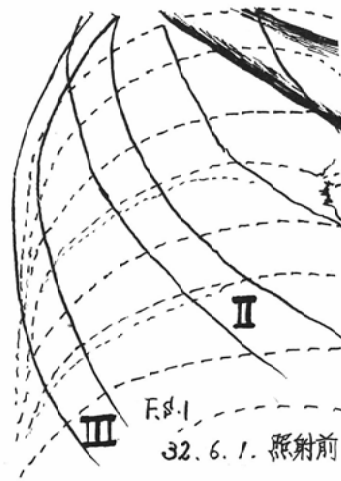
傍胸骨部 4500R

○8月17日 (照射後1ヵ月) 肺傷害出現 Fig. 4 (2)

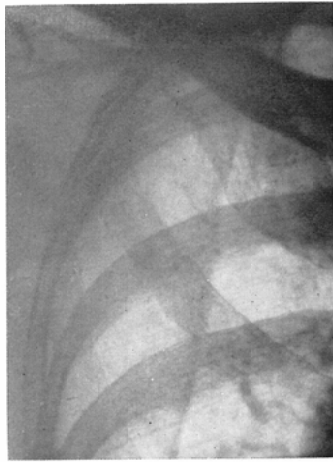
○11月迄に、右上葉の無気肺は縦隔内へ変位、一見肺傷害消失、骨に異常を見ない Fig. 4 (3)

○昭和33年2月1日。

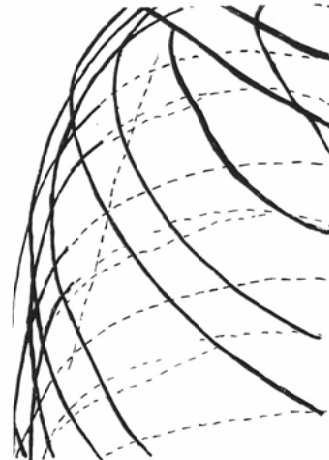
Fig. 4 Radiograms of case No. 4 in Table 2 (1).....(9).



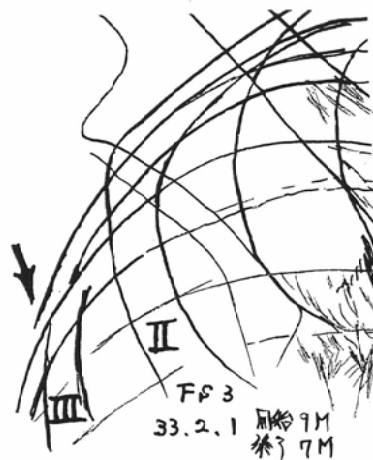
(1) Before radiotherapy.



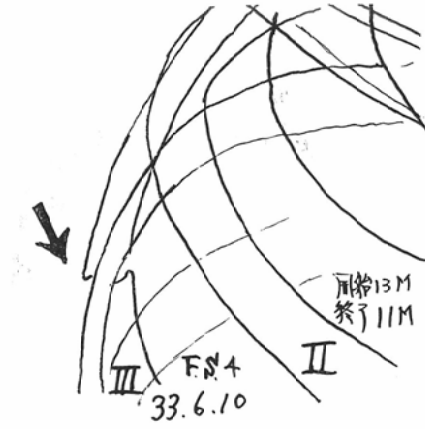
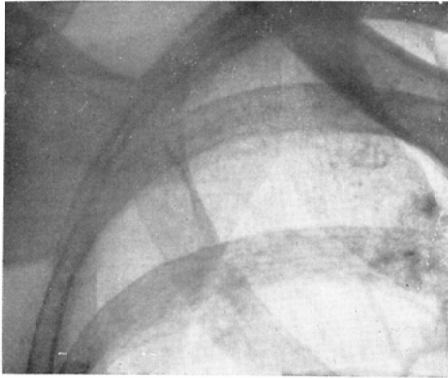
(2) One month after the end of radiotherapy



(3) 4 months after radiotherapy.



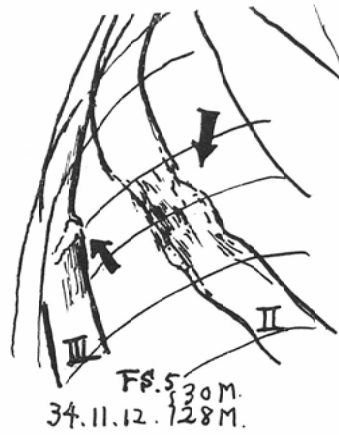
(4) 7 months after radiotherapy.



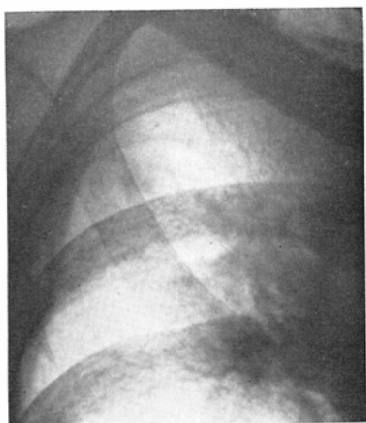
(5) 11 months after radiotherapy.



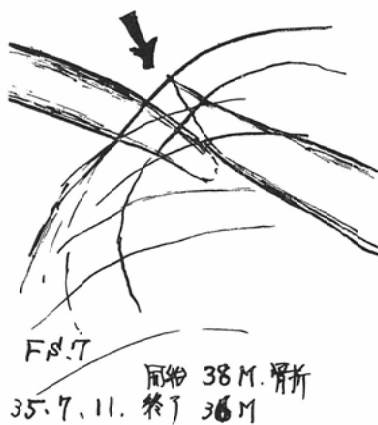
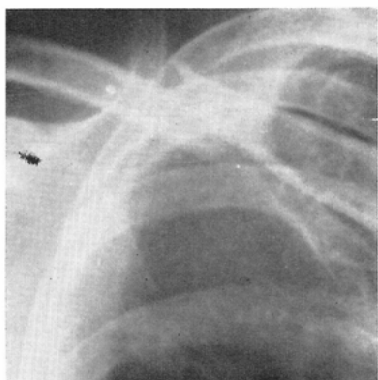
(6) 23 months after radiotherapy.



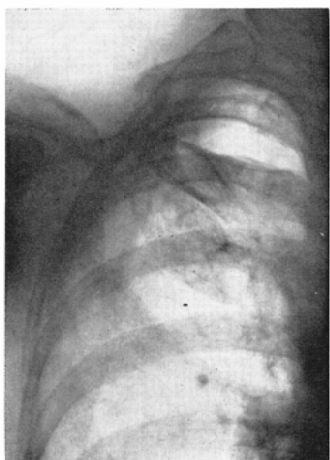
(7) 28 months after radiotherapy.



(8) 33 months after radiotherapy.

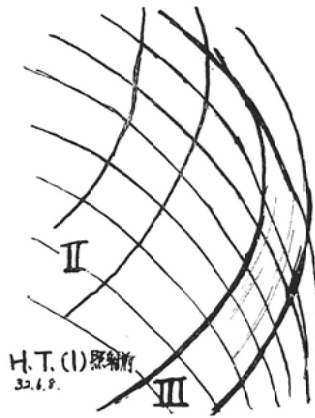
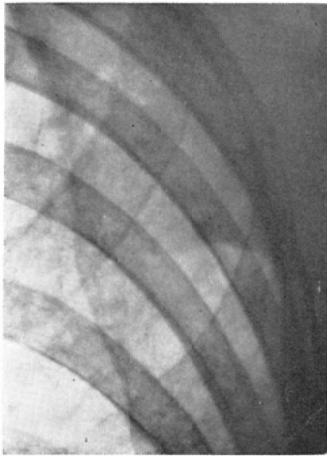


(9) 36 months after radiotherapy.

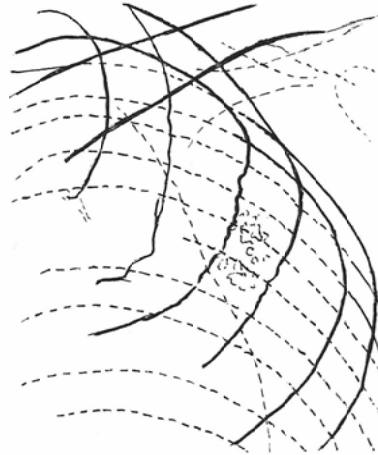
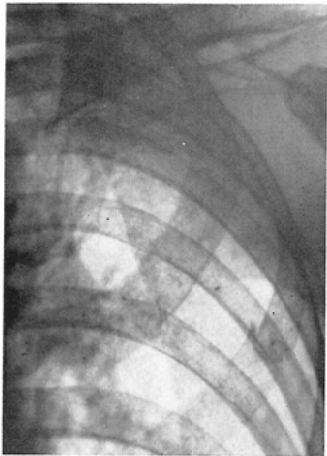


(9)' Seven years eight months after radiotherapy. (March 23, 1965.)

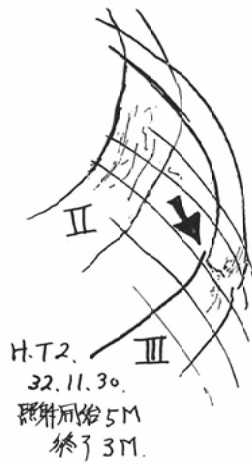
Fig.5 Radiograms of No. 5 in Table 2. (1)……(7).



(1) Before radiotherapy.



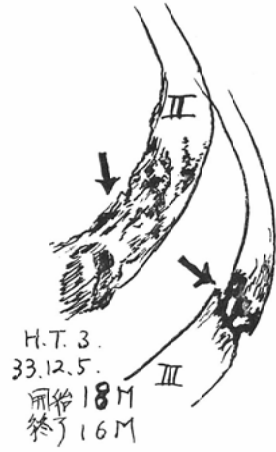
(2) Two months after the end of radiotherapy.



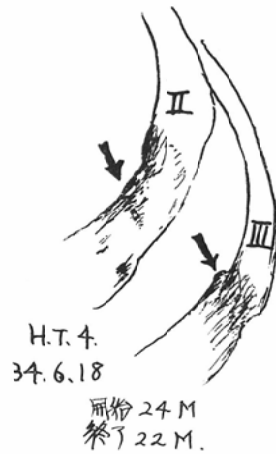
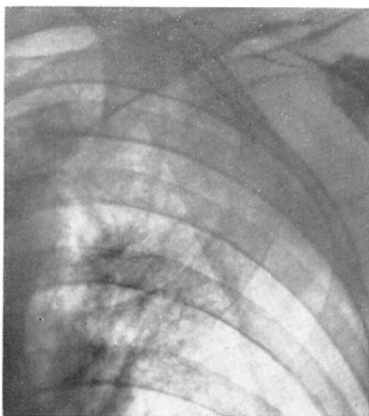
(3) Three months after radiotherapy.



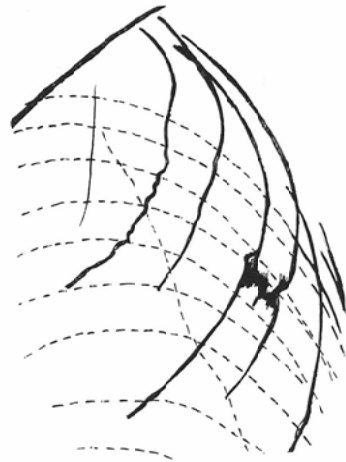
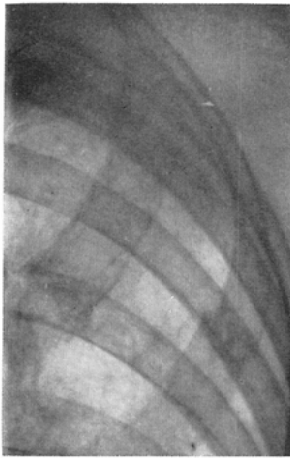
(4) 13 months after radiotherapy.



(5) 16 months after radiotherapy.



(6) 22 months after radiotherapy.



(7) 30 months after radiotherapy.

第Ⅲ肋骨骨折 Fig. 4 (4)

○同年10月7日第Ⅱ肋骨に Type A の変化出現、次第に顕著となる。Fig. 4 (5), (6)

第Ⅲ肋骨は不規則な仮骨が起り始める。Fig. 4 (7), (8)

○昭和35年6月1日(35ヵ月)リヤカーの後押しをした際、疼痛と骨折音と共に右鎖骨を骨折 Fig. 4 (9)、整形外科的に固定を行ったが、治療せず昭和38年現在断端部の鈍化以外変化は進まない。

○昭和40年3月(8年後)癌再発転移の徴候なく、骨傷害も昭和38年の時と大差ない。Fig. 4 (9)

第2例 H.T. ♀ 70才 Table 2 の症例5

○昭和32年5月左乳房手術 Fig. 5 (1)

○同年6月10日～8月15日迄、腋窩、鎖骨、傍胸骨部の3門に、各々計3300R照射。

○同年10月19日(照射後2ヵ月)区域性肺傷害出現、第Ⅱ肋骨に Type A の変化出現。Fig. 5 (2)

○同年11月30日、第Ⅲ肋骨骨折、自覚症状はない。Fig. 5 (3)

○昭和33年9月13日(照射後13ヵ月)骨の吸収進み、この間殆んど32年11月のX線像と同じである。Fig. 5 (4)

○同年12月5日(16ヵ月後)第Ⅲ肋骨の仮骨化

始る。Fig. 5 (5)同時に第Ⅱ肋骨に Type A の変化が始る。

○昭和34年6月18日(22ヵ月後)第Ⅲ肋骨融合完了。Fig. 5 (6)

第Ⅱ肋骨は不変。

○昭和35年2月18日(30ヵ月後)仮骨化正常に近づく。Fig. 5 (7)

第Ⅲ例 C.I. 50才、♀ Table 2 の症例6

○昭和32年6月右乳癌手術。

○同年7月6日より11月18日迄、腋窩、鎖骨、傍胸骨部の3門各々計4500R照射。Fig. 6 (1)

○33年1月23日、照射3ヵ月後第Ⅲ肋骨骨折(11月29日の写真では異常を認めない。) Fig. 6 (2)区域性肺傷害発現。

○同年6月3日(8ヵ月後) Fig. 6 (3)仮骨化進み、不規則斑状陰影となる。

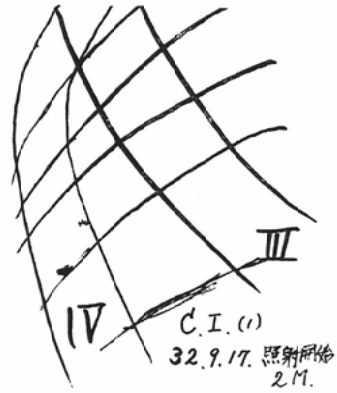
○同年12月23日(14ヵ月) Fig. 6 (4)斑状影増大、しかし次第に時期を経るに従って正常に近づく。なお本例は後に、第Ⅱ肋骨と鎖骨の骨折の為、他院で加療中との事であるが、詳細不明であるので、この件は本論文には含んで居ない。

なお15例の観察の結果、次の様な事が臨床上判った。Table 6

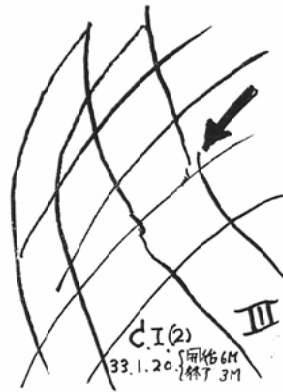
(1) 照射骨の変化を拡大(特に骨折させた誘因と自覚症状について

骨傷害のある患者に経過を聴取してみると興味

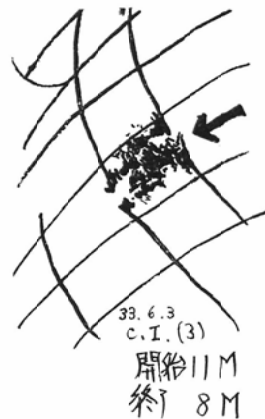
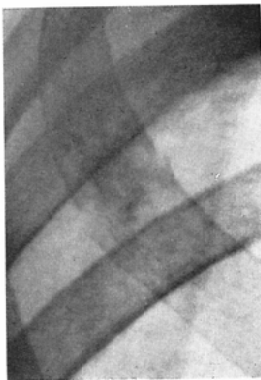
Fig. 6 (1).....(4). Radiograms of case No. 6.



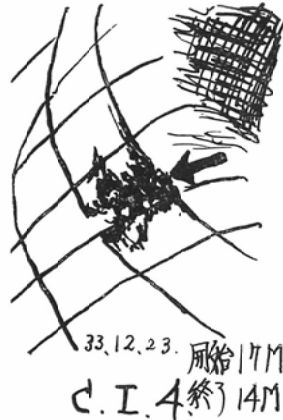
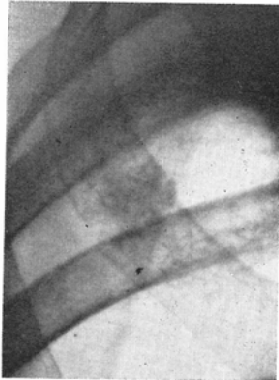
(1) In radiotherapy.



(2) Three months after radiotherapy



(3) 8 months after radiotherapy.



(4) 14 months after radiotherapy.

Table 6 Symptoms of bone lesions.

- (A) Fracture of the clavicle (four cases)
 All patients felt a noise of fracture and swelling with pain on their shoulder. Their pathogeny were shown as follow:-
- (1) Being slipped down from a foodboard while cleaning a window.
 - (2) Pushing after a handwheel.
 - (3) Taking up a heavy pot with her husband.
 - (4) Giving a pull at her coverlet. (case No. 14 in Table 2)
- B) Fracture of the ribs (twenty one cases in fifteen patients)
 Almost of all patients had not any memory of symptoms of bone injury, but they were told of their fracture with great surprise by their doctors.

ある事が分った。

(a) 鎖骨骨折の際は、一般人なら骨折に至らない程度の患側上肢の急激な牽引、又は圧迫などの物理的負荷によって発生していることが分る。即ち、

- (1) 窓をふいて床に落ち、患側の手をついた。(圧迫) Table 2 の症例 3
- (2) 引越の際リヤカーの後押しをした。(圧迫) Table 2 の症例 4
- (3) 主人と 2人で水ガメを持ち上げた時折れた。(牽引) Table 2 の症例 1
- (4) 結核性疾患による長期臥床者で、廃用性の全身性骨萎縮(骨粗少化)があつて、骨折を警

Table 7 Course after appearance of bone injury.

- A) fractured clavicle
 No sign of regeneration has appeared within two —four years after the treatment of orthopedic surgery (unbloody).
- B) ribs
- a) progressive course ——radiolucence (strongly suggestive of radionekrosis)
 - b) regenerative course ——irregular calcification were observed
 within 3-6 months after fracture without any treatments, if no regeneration were appeared within one year, restoration might not be expectable.

告しておいたにもかかわらず、掛布団をねたまま引っぱり上げて折れた。(牽引) Table 2 の症例 14

骨折時は骨折音と同部位の腫脹及び骨折端を触れ、疼痛があつた。即ち自覚的に相当の苦痛を伴い、従つてすぐに外科医の診察を受けている。

(b) 之に反して15例の肋骨骨折に於ては全く自覚症状なく、医師が発見して患者に告げると、始めて知つて驚く位である。よく尋ねると咳嗽の際に側胸部に、軽い痛みがあつたと答えたもの数人、或いは労働中患部に軽い痛みを覚えたというものが数人いた。

(2) 骨傷害の予後 Table 7.

個人差があるが、之亦鎖骨を肋骨とでは大分異なる。半年以上 8年迄追求した例では次の如くであ

る。

(a) 鎖骨に関しては骨折が突然起るので、患者は最初外科医に受診し、そこでかあるいは整形外科へ転科して治療を受けることが多い。放治後の皮膚変化の為、観血的処置は行われずに、固定を行うが、数カ月を経てもX線の骨の融合は見られない。機能的に特に強い障害がなければ、一応そのまま放置されている。鎖骨骨折の際はその断端が鋭利で、しかも転位が著しい離開を伴うので、整形外科的に固定が困難であることが、修復が行われない原因と思われる。

患者はこの後、前腕部に放散する疼痛、浮腫等

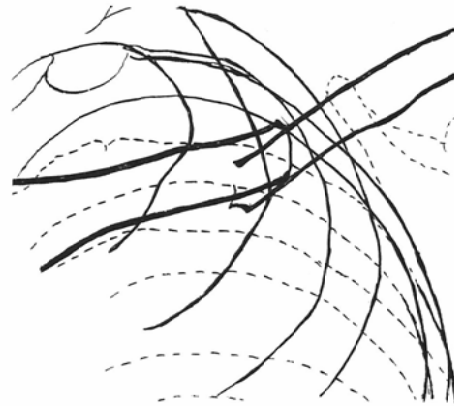
を相当長期間に互つて訴える。血管撮影を行うと鎖骨下で圧迫が証明されるので、この部位で同時に神経の圧迫もあるものと思われる。骨折後、数年を経過すると、断端に所謂“Abrundung”円形化が起り、圧迫もとれてあまり苦痛を訴えなくなる。機能的には放置してもそれ程支障はない。河合⁸⁵⁾も同様な意見である。

Fig. 7 (1)~(3)は、Table 2の症例3の鎖骨骨折時(照射後約3年)の写真と、骨折後4年(照射後7年目)及び5年後の写真である。肺傷害の為はつきりしないが、第Ⅱ肋骨がType Aを伴ったType B (2)で、之がType Cへ移行する

Fig. 7 (1).....(3) Radiographic course of fracture of clavicle Case No. 3 in Table 2.

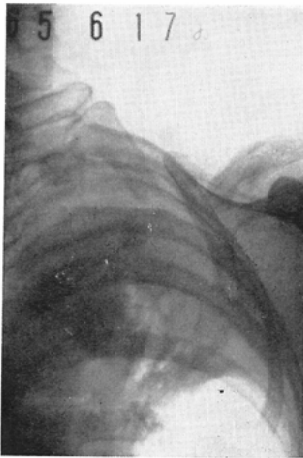


(1) Sept. 2, 1960, 38 months after radiotherapy. Fractured clavicle.



(2) June 8, 1964, four years after fracture "Abrundung" appeared in fractured clavicle and on the first and the second ribs osteolytic changes were appeared.





(3) June 17, 1965, Five years after fracture. Eight years after radiotherapy! No changes are appeared between one year ago and now.

のではないと思われるので現在も引続き経過観察中である。

(b) 肋骨に関しては、Type A はそのままの形で硬化像となつて残る。(2例)後に骨折してType B (1), Type B (2)に至るものもある。

Type B (1) (8例)は、殆んど正常に仮骨修得された。

Type B (2)は転位をしたままの形で、変形を残して仮骨化が起り修復する事が多い。一部に虫食い状の欠損が残る事もある Fig. 4, Fig. 5, Fig. 6 参照。著しい離開を起すと Type Cに移行すると考えられるが未だ実例を得ない。

要するに鎖骨骨折は修復不可能であるが、肋骨骨折の場合は Type C に類似の移行を示すものを除き、自然治癒する事が多い。

4. 病理組織学的検討

前述の如く、乳癌術後照射による骨傷害は、自覚症状極めて軽く、自然治癒もあり、その他必ず放射線治療による皮膚変化を伴うので、患者はもとより外科医からも、傷害骨の試験切除に賛成を得る事が困難であることは言う迄もない。従つてここでは、肺領域の他疾患に照射を行つた2剖検例の、肋骨組織所見を提示する。それらの照射は東大医学部放射線科で、剖検は東大医学部病理学教室で行つた。本来ならば乳癌術後照射例で癌以

外の死因で、剖検された例が望ましい。

第1例 T.W. 23才 ♂ 剖検番号 22019.

○昭和35年夏、咳嗽、喀痰あり、次第に増強、全身倦怠を伴うようになった。

○昭和36年1月、顔面に浮腫出現する。

○同年3月、起坐呼吸、X線像にて縦隔腫瘍と診断される。Fig. 8 (1)

○4月3日より6月1日迄、⁶⁰Co 治療、病巣線量6820R照射 Fig. 8 (2)

○8月11日～9月2日迄、左鎖骨上部転移切除、及び ⁶⁰Co 治療、病巣線量4000R照射。このときの試験切除標本の病理学的診断は、Malignant teratoma であつた。

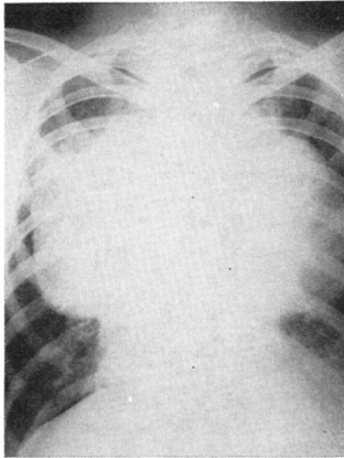
○11月10日死亡(第1回照射終了後5ヵ月余)照射肋骨組織学的所見 Fig. 9 (1)～(3)

肋骨全景 Fig. 9 (1)の A,B の2点(骨膜部、骨質部)の強拡大が Fig. 9 (2) と Fig. 9 (3) である。(肋骨の推定線量約6000R)

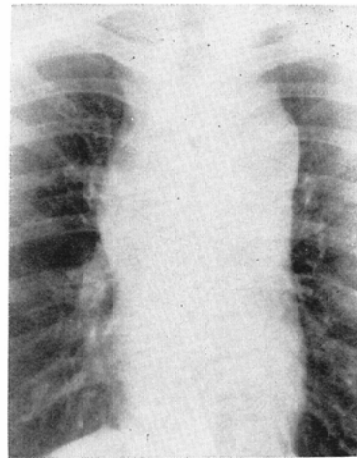
骨膜部 (Fig. 9 (2)) は核に乏しく、壊死を疑わせる。骨梁中の骨細胞は小さい核の点在するのみで、萎縮性である。小管内の血管は殆んど見られない。全体として萎縮変性が著明である。

骨質部 (Fig. 9 (3)), 骨細胞核の減少、管内壁の細胞核は萎縮が目立つ。血管は存在するが腔洞の異常拡張があり、洞内は細胞に乏しい液で充さ

Fig. 8 (1) and (2), Outline of autopsy case (A).



(1) April 3, 1961. Before radiotherapy.

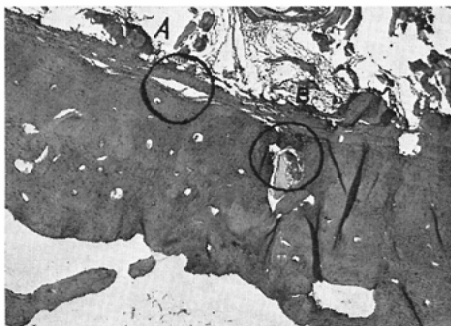


(2) June 2, 1961, the end of telecobalt therapy.
(Total tumor dose 6320 R)

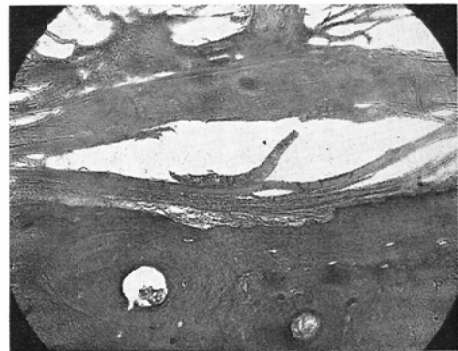
Clinical history.

- * In Summer, 1960, the patient complained a cough, but had not any of treatment.
- * January, 1961, edema appeared on his face. So he consulted a doctor with complainment of dyspnea. Diagnosis: Mediastinal tumor.
- * From April 3 to June 1, telecobalt therapy was performed. Total tumor dose 6320 R.
- * From August 11 to Sept. 2, extirpation and radiotherapy were performed for metastasis in superclavicle region. Pathologic diagnosis; Malignant teratoma.
- * November 10, 1961, death.

Fig. 9 (1).....(3) Histologic findings in case (A), #22019, (T.W.)



A Periosteum B Osseous structure
(1) Outline view of affected rib



(2) Periosteum layer, "A" in (1).

Impossible to see nucleus in periosteum, strongly suggestable to nekrosis. Reduced and atrophic nucleus are observed in osseous structure. No capillary vessels in the canals.

れている。

第2例 Y.O. 38才 ♂ 剖検番号 22103.

○昭和32年10月, 左下肢骨肉腫で切断.

○昭和34年7月, 体検胸部X線写真にて円形陰影を発見される

○昭和35年1月19日~5月24日迄, 病巣線量

7350R照射. Fig.10 (1) 照射中, Fig.10 (2)は照射終了時X線像.

○昭和36年冬より季肋部痛.

○昭和37年1月17日死亡, 推定肋骨部線量約



(3) View of osseous structure, "B". Reduced and atrophic nucleus are considerable, abnormal dilatation and effusion are observed in sinus. No any sign of regenerations.

7000 R. (照射終了後約1年8ヵ月)

臨床診断：骨肉腫肺転移

病理診断：腺癌肺転移(死後解剖診断)

照射肋骨組織所見 Fig.11 (1)~ (3)

(1)は全景, (2)は骨質, (3)は骨膜部である。

骨質部の骨細胞核は萎縮している。小管内の血管は血液成分が認められない。毛細血管周囲の細網線維及び内皮細胞等は減少し、且つ萎縮して細い。

骨膜部の造骨細胞, 破骨細胞共に核が小さく、且つ原形質成分に乏しい。著しく萎縮性である。

乳癌の際は、手術的に皮下組織及び筋を除去しているから、同部の肋骨は殆んど皮膚に接触している。従つて骨栄養上に何等かの変化が起るかも知れないが、上記の組織学的変化の主因は、放射線の影響に因るものと考えてよからう。

5. 考按

放射線骨傷害に関しては、過去に幾多の論文があるもので、以下それ等と比較して考察を加える。

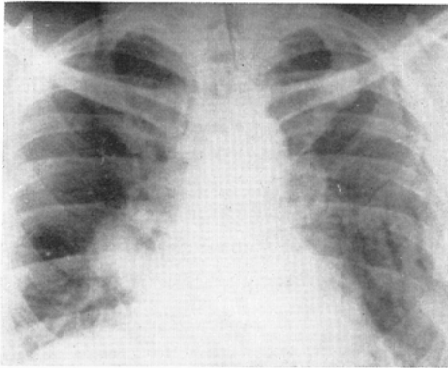
(1) 発生率

Table 8 A Review of Bone lesions after Radiotherapy for Cancer of the Breast.

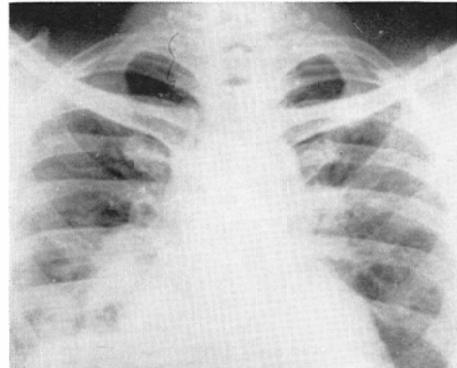
Author	No. of Cases	Radiotherapy	Dose	Overall time	Bonelesions	Interval	Another findings	Reference
Eggs' 41	3	Roentgen	Over2000R (T.D.) 5740~6000R (air D.)	1y 7m ~ 2y 2m	1 Frakt. 2 Osteonekrose	6 y. 10 m ~ 9 y. 4m.	Radiation Dermatitis	20)
Slaughter '42	8	Radium	1500~4000R (T.D.)	2m~ 2y 4m	Clavicle 5 ribs 3	2y~ 6y		21)
Steingraber'51	2	Roentgen	4600R~(T.D.)	6m.	1 Frakt. 1 Osteolyse	³ / ₄ y ~10ym		22)
Schoenheinz'55	1	"	7000R (T.D.) (60 y. H.E.D.) × 6× 2	4m.	rib & clavicle	14 y	metastasis	24)
Schröder' 55	4	"	4000R (T.D.)	1y~ 3y. 9m.	6 ribs frakt.	3y~ 2y		23)
Nogimura'60	3	"	2100~4800R (air D.)	1m ~ 9m	1 clav. frakt. 3 ribs frakt.	8m~18m	Radiation Dermatitis lung lesions	25)
Bandisch '60	4	"	3000~3500R (T.D.)	6m~ 7m	2 Clav. 5 ribs	7m ~ 5m		26)
Kato '60	1	"	5000R (air D.)	2y 10 m.	1 ribs	1 y. 6m.	metastasis	27)
Kolar '61	1	"	9960R (SkinD.)	9m.	Clav. ribs	2 y. 7m.		28)
Present series 61※	15 (10.4%)	"	3100~5100R (air D.)	2m ~ 3m	4Clav. frakt. 25ribs	Clav. 3y II rib 6 m III IVrib 3 m	Radiation Dermatitis Pneumonitis meta (-)	
Kikuchi '63	5 (8.9%)	"	2850~5250R (T.D.)	¹ / ₂ y ~ 6m.	5 ribs frakt.	4 m~ 1 y 8 m	2 metastasis 3lung lesion 5skin reaktion	28)
Kobayashi '64	2	"	2500~4000R (air D.)	¹ / ₄ y~ 1 m.	3 ribs frakt.	3 m~ 2 y	skin reaktion lung fibrosis	29)

※ This article was stated at the 127th Radiology Society of Kauto District on March, 18, 1961.

Fig. 10 (1) and (2) Outline of autopsy case (B), # 22103, (Y.O.)



(1) 1960, April 22, in radiotherapy.



(2) 1960, May 13, radiotherapy finished. Total tumor dose: 7350 r.

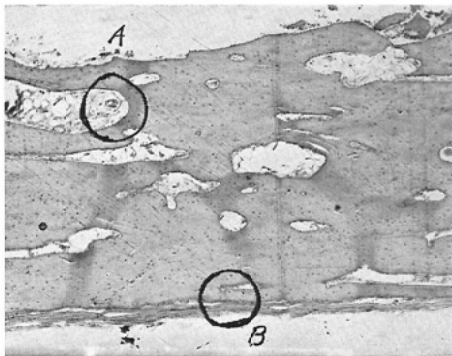
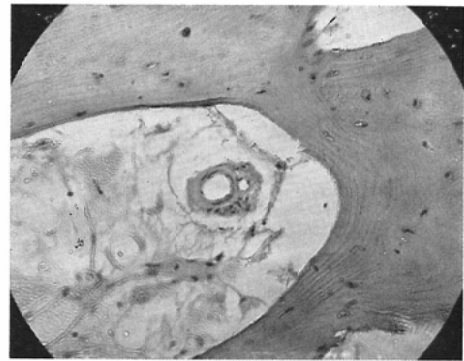
Clinical history.

- * 1957, Oct., he had surgical operation for osteosarkoma of the left femur.
- * 1959, July, large round shadows were found out with chest radiograms.
- * 1960, from January 17 to May 14, telecobalttherapy was given and total tumor dose reached 7350r.
- * 1961, in Winter, consulted again with complainment of rachialgia.
- * 1962, January 17, died.

Clinical diagnosis: Lung metastasis of osteosarkoma.

Pathological autopsy diagnosis: Lung metastasis of cancer of the pancreas.

Fig. 11 (1)……(3) Histologic findings in case (B), # 22103, (Y.O.)

A Osseous structure B Periosteum
(1) Outline view of irradiated rib

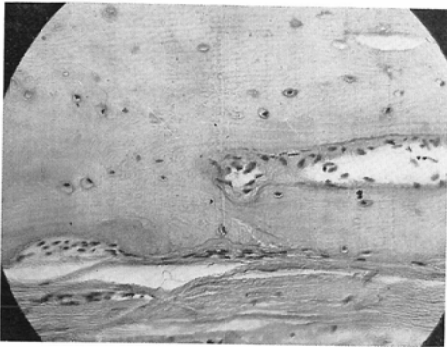
(2) Osseous structure, "A" in (1).

Reduced and atrophic nucleus. Fine reduced reticulum fibre and endothelium around the capillary vessels without blood cells.

本論文の発生率を他報告と比較すると、Table 3に示す如く非常に高い。Table 8で比較してみると他の報告の多くが Serien 法で照射されていること、本論文例の治療期間が短いこと、骨傷害発現迄の期間が短いことなどが目立つ。

発生率の高い第1の原因は、経過を追った多数のフィルムでの観察の結果と思われる。かつて吾

々が放射線肺傷害に就て報告した折³⁶⁾、経過を誤りなく把握する為には、放射線治療後の半年間は少なくとも数週間～1カ月毎の、胸部撮影を行うことが必要であることを主張、実施した。之は肺傷害出現の初期では変化が著しく、且つ迅速であるので、隔月とか3カ月に一度とかの撮影では、変化を追求することが困難である。6カ月以上隔つた



(3) Periosteum "B". Atrophic "Osteoblasten" and "Osteoklasten" with small nucleous and poor protoplasm in the periosteum.

写真では、最早推定を下すことすら困難である。しかし胸部写真は肺を対象としているので、骨の変化を追求するには不適当なことがある。特に肺傷害を伴っていると困難である。心ここにあらざれば、なお更見逃すおそれが多い。所謂 Serien法は、照射間隔自体も切れ切れで長く、治療後も3カ月、6カ月位の間隔で診察しているのだから、比較的早期に発見しにくいと思われる。癌転移、再発の発見上も不利と思われるので、頻繁な追求が必要である。

手術中誤って、患部の肋骨を骨折することは稀にある。かかる原因で生じたものを誤って計上すると、当然頻度は高くなるであろう。本症例群は手術前、後の外科側のX線写真、及び吾々の教室で必ずとることになっている（初診時）照射前、及び照射直後の写真で、かかる手術中の事故例を除外する方針をとった。現実には、かかる例は1例もなかつたし、又いづれも照射終了後2カ月以上たつてから起っているのだから、かかる例は本症例群には含まれていない。

本論文では、たとえ骨傷害があつても、間隔が開きすぎて、経過が追求出来ないものが約5例あるが、除いてあるので之等を入れると、頻度はなお増加する。

(2) 年齢

生物学的要因として、初診時の年齢を考慮する。本症例群は前述の如く $\bar{x}=48.3$ 才で、著者等⁴¹⁾の乳癌に関する総計のそれが47.1才で差は僅か1才

しかない。

文献中、年齢の分る Slaughter²¹⁾, Schoenheinz²⁴⁾ の7例について検討すると、 $\bar{X}=53.1$ 才、S.D.=15.0で之を本症例を除く本邦の野木村²⁵⁾, 加藤²⁷⁾, 菊地²⁸⁾, の3氏の報告の11例について見ると、 $\bar{x}=40.9$ 才、S.D.=6.5である。欧米と本邦では10才以上の差があり、本論文例はその中間に位する。之は本邦の乳癌発生年齢が、欧米より若年に起っていることと関係がある。人種的な何か特異性でもあるのか、一応注目すべき事実である。しかし著者例にしる、本邦例にしる、骨傷害が特に高年齢にのみ起っているという証明は得られない。

(3) 骨傷害発生時期

本論文では骨の部位によつて、傷害発現の時期が異なるような結果が出た。鎖骨は3年以後、第I肋骨5年、第II肋骨1年～2年、第III肋骨3カ月～1年、第IV肋骨が3カ月～2年、第V肋骨が2年である。本症例群では比較的時期が集合したが、文献例ではまちまちである。単純分割照射と Serien法照射との差と思われる。上記の骨による発現時期の差は次のような原因と考えられる。即ちその骨の解剖学的位置、太さとその機能上の負担とに関係があると思われる。第I肋骨の骨折が少く且つ遅いのは、照射野内にあつても、鎖骨下にかくれて太く、しかも可動性がないことによる。肋骨は呼吸運動の際、下のもの程運動関与が大きく、且つ骨の厚さが薄い。之が第II肋骨及び第III肋骨、第IV肋骨の骨傷害が多く且つ比較的早い時期に起る理由と思われる。第V、第VI、第VII肋骨の骨折が少いのは、吾々の照射野に含まれる事が少いことによるので、もつと下迄照射野を拡大したならば、もつと多く発生したであろう。

長期間追求観察して見ると、本症例群の中に同一個体で、比較的早期に骨傷害を起す骨と、とてつもなくおそく起る骨とがあることを知つた。

特に肺傷害があると、咳嗽発作が著しいことがある。しかも吾々の照射方法では、3カ月頃から肺傷害が起る。骨傷害が3カ月～6カ月位に多いのは暗示的である。なお肺傷害の咳嗽発作は、傷

害度が軽くても強い場合がある。

(4) 照射方法

吾々の所では、垂直照射を行つている。50kVpと200kVpとでは明らかに後者に発生頻度が高い。之は照射装置の更新から、より高圧となつたためである。Table 1 参照。

Baudisch²⁶⁾ の 170kVp, Eggs²⁰⁾, Steingraber²²⁾ 野木村²⁵⁾, 加藤²⁷⁾等殆んどが 180kVpで、僅かに Slaughter²¹⁾ が 250kVp, 小林²⁹⁾が 200kVp で、他に少数の Radium 治療の報告がある。

理論的には電圧が高い方が、骨吸収は他の周囲組織のそれと等しくなり、有利な筈である。ただ高圧となると、皮膚反応が軽度となるので、総線量が多少ふえる傾向がある。

200kVp の X線は ⁶⁰Co の γ 線に比して2倍以上骨吸収が多い筈で³⁷⁾³⁸⁾³⁹⁾、超高圧治療法が有利であるが、⁶⁰Coでも骨傷害は起るといふ遠山⁴⁰⁾の報告がある。

X線の切線照射では1例も見られなかつた骨傷害が、垂直照射群では、8.9%に見られたといふ菊地²⁸⁾の報告がある。

吾々の例で Technique A による場合、最も骨傷害の多い肋骨の外側方を照射野に含む腋窩部の照射は、一種の切線照射と見られないことはない。Table 1で同じ電圧同志、Technique A と Technique B とを比較すると差がない(170kVpでは各々0%, 200kVpでは33.3%と32.1%)。

又少し強引に電圧による差を無視して150kVp~200kVpのTechnique Aによる31人の発生率は $\frac{3}{31}=9.7\%$ 、又170kVp, 200kVpのTechnique Bによる34人のそれは $\frac{9}{34}=23.5\%$ で之は大差が出る。しかしTechnique Bの変則例を全て含んで計算しなおすと、 $\frac{12}{113}=10.6\%$ となり大差なくなる。今後検討を要する問題である。

線量に就ては、Table 8の如く大部分はSerien法で、1~3年間に組織線量2000R~7000Rが照射されている。著者等の空中線量3600R~5700Rも、組織線量としてはほぼ同じであると考えられる。後になつて、個々の例の組織線量を求めるのは困難であるが、本症例群はいずれも、小胸筋

迄手術によつて除去してあるので、胸壁皮膚の直下に殆んど例が肋骨に触れる。従つて皮膚線量と殆んど同じ線量を最大限として、多くは1櫃前後の深さの深部線量が肋骨鎖骨に与えられたと考えられる。いづれにせよ、本症例群は他の著者の場合と比較して、特に多い線量ではない。

Table 1で2門照射を行い傍胸骨部を照射しない群と、3門照射で傍胸骨のみを170kVpで照射した場合は、共に肺傷害も骨傷害も減少する。治療上不合理ではあるが、現実に発生率が低下するとなると、一応考慮の対象とならう。

(5) 骨傷害と肺傷害との関係

本症例群は、骨傷害のある全例に肺傷害が見られたが、之は垂直照射を行つていることと関係があるかも知れない。他の方法で肺を照射しないようにすれば、骨傷害があつても肺傷害がない例も当然あり得る。

X線像で肺傷害が目立つ例では、骨傷害が見落さるれ事も多い。

又肺傷害そのものも、岡³⁴⁾が指摘するような小さい病巣であると、極期を過ぎると指摘困難となる。

反対に広範囲の肺傷害を起しながら、無気肺より著しい解剖学的変位を起すことがあり、かかる例では時期により、一見しては肺傷害が見当らぬことがある。例えばTable 2の症例3の如くで、Fig. 4(4)以後のX線像を見ると、肺野は一見明瞭で、肺傷害はないように思える。所が詳細に経過を追つて見ると、Fig. 4(2)に見るような肺傷害が、次第に縦隔に変位し、その欠損部を下葉と中葉の一部とで充填していることが分る。頻りに撮影を繰り返した例でない、こういう事実はつかみにくい。

(6) 骨傷害とその他の臨床症状との関係

骨折等の傷害が起つても、放射線による場合殆んど自覚症状が無い事は重要で、この点は他の著者とも一致する。

皮膚傷害の合併の有無については、菊地²⁸⁾等による無かつた例の報告がある。稀に4000R垂直照射を行つても、何等皮膚に痕跡を止めない例を、

著者も経験しているのです、かかる例は肺傷害も起りにくい様に思える。本症例群は Fig. 3 に示したような重い皮膚変化のものから、照射野がそれと分る程度の軽い脱色、毛細血管拡張等があるもの迄含めると、骨傷害の全例に、皮膚傷害が見られた。観察期間は照射後最小、半年、多くは数年後のものである。

咳嗽発作は、肺傷害に殆んど必発で、しかも前述の如く肺傷害の傷害度と比例しない。むしろ傷害の軽度の方に訴えが強い場合がある。

本症例群の骨傷害を起した例は、概して初診時肥満体に属さないものが多いように思える。即ち皮膚の下に肋骨をありありとふれた例が多い(15例中10例)。

もし Mcwhister の単純乳房切断術+照射が広範性の手術を行った場合と、治療成績に於て異らなるとしたら、前者の方が骨傷害も肺傷害も、又機能的後遺症も減少する様に思える。

(7) 骨折の原因

骨折の原因に就ては動物実験で、組織学的に検討した多数の報告がある¹¹⁾⁴²⁾⁴³⁾⁴⁴⁾⁴⁵⁾。

之等を要約すると次の如くなるが、諸家は実験方法によつて、第1義にあげるものが多少異なる。

- (a) 血管の変化
- (b) Aseptic or septic periostitis or osteomyelitis
- (c) 骨細胞の傷害
 - (1) 小線量の際の Osteoblasten と Osteoklasten の感受性差による Osteolysis
 - (2) 高線量による骨細胞の消失、壊死。
- (d) 外因

著者は臨床例、解剖例の所見を総合すると、主として(c)の傷害を基盤に(d)が加つて、臨床的な骨傷害像が起るものと思つている。

Birkner⁴²⁾ と Uebershär⁴⁵⁾ のモルモットに5000 R 1回照射した所見は興味深い。彼等は骨細胞の傷害が己に1週間以内に起り(初期傷害)、Osteonekrose が起る。血管の傷害は比較的小さく、従来いわれていた血栓は稀である点は、著者等が家

兎耳介に照射して、血管走行の変化を追求した経験と全く同様である⁴⁶⁾。かかる組織学的傷害が、外力に耐えられなくなつて、骨折が起ると考えられる。

外因としては例えば牽引、圧迫等の動作、呼吸咳嗽発作等の運動が従来挙げられている。著者も同様な意見であるが、猶、肺傷害による無気肺が片肺或は之に準ずる範囲に起ることがあれば、其際に生じる胸腔内陰圧の上昇も、骨折の一因に加わり得るだろうと考える。此の考慮に入り得る症例としては著者の Table 2 の15例中2例である(Case No. 3 及び Case No. 5)。それ故全例から見ると、大多数の骨折の主因は外力に依るものであろう。

なお Case No. 14 (Table 2) が最小線量でありながら、最大の骨傷害が見られるのは、本例が結核性疾患で長期臥床者であり、全身の骨粗鬆症があり、上腕の浮腫のためにマッサージを受けて、肋骨を折つたと云う患者の訴えがある。放治後の浮腫にマッサージを行う際は、注意が必要である。

同様に機能回復を急ぐあまり、不用意に家事作業を強制するのも考えものである。

(8) 鑑別診断の要点を述べると、過去に照射した病歴の存在と、骨傷害部位と一致する照射野とが重要である。放射線による皮膚及び肺野の変化が共存するならば、益々公算が大きい。猶其他の疾患との鑑別上、照射後の時間、骨折後の仮骨形成を見る事、疼痛を欠く点、其他患者に思いあたる誘因がない等に役に立つ。要は照射前の影像を保有する事と、照射終了後、短期間隔でX線撮影で追求することが誤診をさける要点と思われ。

III ⁴⁵Ca 代謝よりみた放射線骨傷害

実験目的：骨に対する放射線の影響を検討するのに、X線写真や計測等形態的にみる方法と、放射性同位元素を用いて代謝の面から調べる方法とがある。特に後者については、多くの報告がある。

著者も ⁴⁵Ca を用い、家兎肋骨に種々線量を変

えてX線照射を行い、且つ照射後の ^{45}Ca 投与期間を異にする動物群を作り、之等 ^{45}Ca 代謝の変化を検討する目的で次の実験を行った。

実験方法：

1) 実験動物は、体重1.5kg以上の雄家兎を用いた。4頭を1群とした。5群(A,B,C,D,E.) (内(E)は対照非照射)をIシリーズとした。実験はその3シリーズ(I・II・III.)を用意した。照射はI:1000R 1回照射, II:2000R, III:3000Rとした。照射間隔は各群(A,B,C,D,) 7日間隔とし、照射部位は各動物共右側肋骨に背腹方向で次の条件で行った。

東芝KXO8深部治療装置 200kVp, 20mA, Cu 1.0+Al 0.5mm, $2 \times 1.5\text{cm}^2$ 照射野, 焦点皮膚間距離15cm, 照射野以外は鉛片で覆って照射した。

^{45}Ca は $^{45}\text{CaCl}$ (P=2) の $50\mu\text{Ci}/2\text{kg}$ 蒸溜水溶液(0.5cc以下)を、D群照射後7日に腹腔内に注射した。剖検は ^{45}Ca 注射72時間後(3日後)に行った。従つてA群は照射後28日, B群は21日, C群は14日, D群では7日に ^{45}Ca 注射を行った事になる。実験中、Iシリーズの動物は ^{45}Ca の入手上正確な期日が狂つたが大勢に影響しない。

2) 測定試料調製。上記の条件で ^{45}Ca 注射72時間後撲殺、滲血、照射肋骨及び反対側の下腿骨を採取して軟骨組織及び骨髓を可及的除去した。この試料を電気爐を用い、 $550^\circ\text{C} \sim 650^\circ\text{C}$ で一晩灰化した。

灰化骨は稀塩酸を加え CaCl_2 とし、之を2等分した。即ち同一試料当り2ヶづつ試料を用意した。20%醋酸ソーダと5%蓚酸アンモンを加え、遠沈管中で12時間放置した後、遠沈(2000回転5分)した。この上清に再度上記の処置を行つて、蓚酸カルシウムの沈澱が最早生じない事を確めた上で、上清を捨てた。更に沈澱を冷水で数回水洗した。之を重量測定済みのペトリ皿にとり、 100°C 以下で蒸気乾燥後、重量を測定して放射能を測定した。

3) 放射能測定 神戸工業製形式SA1000C計

数管で物理的条件を同一にして測定した。

4) 測定値の補正

(1) 測定値から Specific activity を計算した。

(2) 自己吸収の補正。この試料調製法で作つた自己吸収曲線上の $16\text{mg}/\text{cm}^2$ の点での補正値を1とした。補正直線上で補正を行った。

(3) 放射能投与から測定迄の自然減衰を補正した。

5) データの処理

得られた同一動物の肋骨S.A./下腿骨S.A. (S.A. Specific activity) の Ratio を比較する。同一群では Smimoff 法で棄却検定を行い、平均値を取つた。

結果：

実験結果を図示すると Fig.12 (1000R照射群), Fig.13 (2000R照射群), Fig.14 (3000R照射群) の如くである。

1000R照射群は ^{45}Ca 入手がおくれた為、急性期を分らないが、対照よりやや高い値が持続されている。

2000R照射群は20日目に低く、30日に急に上昇して次いで徐々に減少する。

3000R照射群は7日、22日と対照群より低く26日目に急にふえ以後減少する。

この2群に共通な事は、照射後7日~30日以内

Fig. 12 1000R Single dose

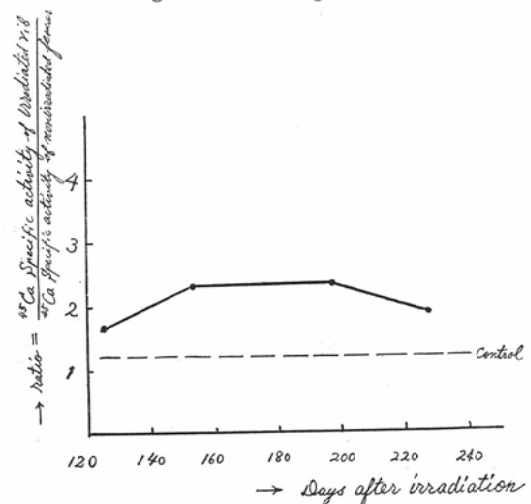


Fig. 13 2000R Single dose

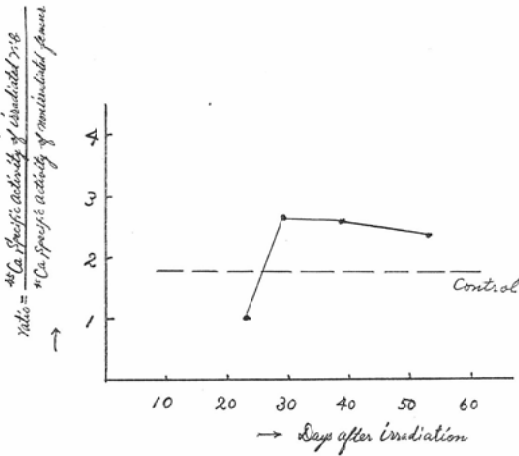
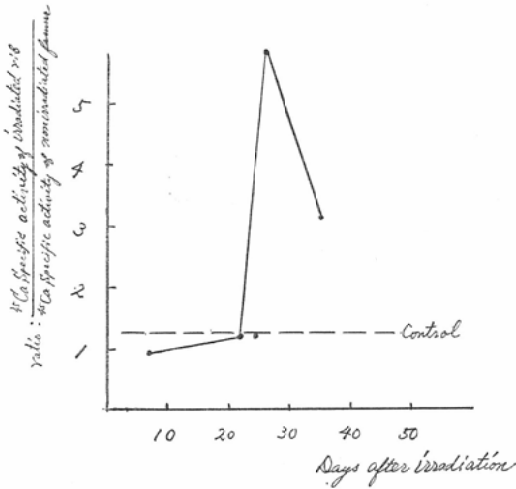


Fig. 14 3000R Single dose



では対照より低く、30日頃ピークがあり、ついで次第に下降する。線量が大きい方がピークが高い。

同時に病理標本を採取したが、組織標本作製中、脱灰事故によって所見が得られなかった。

考按：

³⁵S, ⁴⁵Ca 等のアイソトープを用いて、照射骨の代謝を検討した結果は多数にある^{(47)~(50)}。何れも大体同じような傾向が見られる。照射後数週間は低く、3週間位から上昇してあるピークを経て、次第に正常範囲に近づくようである。この現象と骨の退行性変化との相関を示めることは困難

であった。

IV 結論

1) 1954年から1960年の6年間に、乳癌術後照射を行った約700名のうち、X線写真にて半年以上追求出来、且癌の再発転移を認めない例は144名であった。この中骨傷害を認めた者は15名(10.4%であった。之は入手し得た報告の中では、高位の発生率である。

空中線量4000R前後の単純分割垂直照射例としては、文献上最大多数に発生した。

2) 傷害骨は鎖骨より第V肋骨迄に互り、照射野と全く一致し、肋骨の場合は外側方、鎖骨の場合は中央部で折れている。

頻度は第II肋骨9件、第III肋骨8件、第IV6件、鎖骨4件、第I及び第V肋骨各1件の順である。

3) Serien 照射の報告と比較すると、本症例群は、照射終了後骨傷害発生迄の期間が短い。骨によりほぼ同一時期に出現する。即ち鎖骨は3年以後、第II肋骨6カ月以後、第III、第IV肋骨が3カ月以後である。5年以上経過しても骨折等が起るので注意を要する。

4) 照射条件、及び照射方法を種々変えて、骨傷害と肺傷害の発生を比較した報告は之が初めてである。照射電圧が高くなると(200kVp)骨傷害は増加し、少しでも条件を低く変更すると、肺傷害共々減少する。180kVp附近から骨への組織線量が増大する為と考えられる。

5) 肋骨骨傷害は臨床症状、X線像の推移、仮骨化の発現等から検討すると、実生活には余り問題とならない。但し鎖骨骨折は照射後長年月たつても起るので注意が肝要である。

特に患側の腕を牽引、圧迫するような動作は、直接の原因となるので、患者にはあらかじめ注意をうながす必要がある。肋骨の場合に比して鎖骨骨折は回復もむつかしく、且つ症状も重い。

之に反し肋骨の場合は殆んど無症候で且つ自然に治癒する。

骨傷害の原因は、照射これた骨の変化が、外力に耐えられない場合に起ると思われる。外力とし

て著者の場合は、併存する肺傷害による咳嗽発作が第1で、次いで動作（呼吸運動、仕事等）及び事故並びにマッサージ等の外力によると考える。

6) 肋骨の病理組織検査は、他の胸腔内悪性腫瘍に際して行われた照射例の剖検材料に就て行つた。

之によつて骨組織の諸細胞並びに血管の高度な萎縮を明らかにした。この所見は骨組織に高度の代謝障害の起ることを示唆している。

7) 著者の骨傷害は凡て肺障害を伴つていた。之は岡の肺傷害の最小障害度が、肺の細葉を単位としていることもある。軽度のものも入れると、骨傷害のある全例に、皮膚の傷害があつた。

8) 年齢に就ては、本症例群は平均48.3才で、著者等が先に集計した251例の乳癌患者の平均年齢47.1才と比較して特に差はない。本邦3氏の平均値40.9才、欧米53.1才で共に高令者に発生している傾向は認められない。

9) 照射後少くとも半年は毎月、半年以上は隔月、3年以内は3カ月間隔位でX線写真上で追及すると恐らく一般的にみて更に発生頻度は上るものと思われる。

10) X線を用いて1000R, 2000R, 3000R肋骨1回照射家兎を経時的に作り、この照射肋骨と非照射下腿骨の⁴⁵Caの比放射能の比をとると、2週間以内は対照群より低く、30日前後でピークを生じ、次第に対照群に近づくと云う結果を得た。

筆をおくに当り、本研究に指導助言を賜つた宮川教授、田坂助教授、井染講師に深厚なる謝意を表す。臨床的、病理学的に幾多の援助を賜つた元東大教授岡治道教授、並びに結核研究所病理岩井和郎先生に深甚なる謝意を表したい。又アイントープ実験に指導を頂いた東京衛生研究所の関博磨氏並びに教室の諸兄に向つて敬意を表す。

Reference

- 1) Perthes, G.: Arch. Klin. Chir. 71, 955, 1903.
- 2) Neuhauser, E.B.D. et al.: Radiol. 59, 637, 1952.
- 3) S. Okamoto, M. Umehara: Nipp. Act. Radiol. 18, 1755, 1959.
- 4) P. Rubin, et al.: Am. J. Roent. 82, 206, 1959.
- 5) Cater, D.B. et al.: Acta. Radiol. 54, 273, 1960.
- 6) Kolar, J. u. V. Beck: Strahlenth. 111, 561, 1960.
- 7) T. Matsuo, S. Nagai: Nipp. Acta. Radiol. 21, 147, 1961.
- 8) Howard, J. Barnhard, Robert, W.: Radiol. 78, 207, 1962.
- 9) J. Blackburn, et al.: Brit. J. Radiol. 36, 505, 1963.
- 10) Perthes, G.: Arch. Klin. Chir. 127, 165, 1923.
- 11) Zwerg, H.G. u. Hetzar, W.: Arch. Klin. Chir. 185, 387, 1936.
- 12) Kalayjian, B.S.: Am. J. Roentg. 40, 383, 1938.
- 13) Okrainetz, C.L. et al.: Am. J. Roentg. 42, 883, 1939.
- 14) Gratzek, F.R. et al.: Am. J. Roentg. 53, 62, 1945.
- 15) Kok, G.: Acta Radiol. 40, 511, 1953.
- 16) Schnappauf, O.: Zbl. Gynaek. 79, 321, 1957.
- 17) Lüdick, K.: Strahlenth. 114, 286, 1961.
- 18) Steller, K.: Strahlenth. 71, 694, 1942.
- 19) Birkner, R.: Strahlenth. 106, 335, 1958.
- 20) Eggs, F.: Strahlenth. 70, 315, 1941.
- 21) Slaughter, D.P.: Am. J. Roentg. 48, 201, 1942.
- 22) Steingäber, M.: Zbl. Chir. 76, 1305, 1951.
- 23) Schröder, G.: Strahlenth. 96, 469, 1955.
- 24) Schenheinz W.D.: Strahlenth. 97, 287, 1955.
- 25) T. Nogimura: Fukushima Medical Journal. 10, 703, 1960.
- 26) Baudisch, E.: Strahlenth. 113, 312, 1960.
- 27) T. Kato, T. Kurashina: Rinsho Hoshasen. 5, 550, 1960.
- 28) A. Kikuchi, et al.: Nipp. Act. Radiol. 23, 264, 1963.
- 29) T. Kobayashi: Rinsho Hoshasen. 9, 328, 1964.
- 30) Tsuboi: Nipp. Act. Radiol. 21, 243, 1961.
- 31) S. Isome, F. Tagaya: Nipp. Act. Radiol. 21, 243, 1961.
- 32) S. Isome, F. Tagaya: Kyobu Shikkan. 5, 89, 1961; Revue Agressologie. 4, 317, 1965.
- 33) H. Oka, S. Isome, F. Tagaya: Kyobu Shikkan. 5, 85, 1961.
- 34) H. Oka: Rinsho Hishasen. 6, 15, 1961.
- 35) Kawai: Nipp. Act. Radiol. 243, 1961.
- 36) A. Tasaka, S. Isome, F. Tagaya: Nipp. Act. Radiol. 18, 328, 1958, at the 96th Radiology Society of Kanto District, 1958.
- 37) Beckner, J., et al.: "Die Supervolttherapie"

- Georg Thieme, Stuttgart.
- 38) Balz G., u. Birkner R.: Strahlent. 97, 382. 1955.
- 39) Balz G., u. Birkner R.: Strahlent. 101, 132. 1956.
- 40) Toyama: Nipp. Act. Radiol. Abst. of the 24th Radiology Society of Japan. 132. No. 311. 1965.
- 41) S. Isome, F. Tagaya: Nipp. Act. Radiol. 20, 2393, 1960. (in English)
- 42) Lüdin, M., u. Müller O.: Strahlent. 56, 644. 1936.
- 43) T. Adachi: Nipp. Act. Radiol. 16, 220, 1956.
- 44) Birkner, R., et al.: Strahlent. 100, 574, 1956.
- 45) Ueberschär K. H.: Strahlent. 110, 529. 1959.
- 46) H. Oka, S. Isome, W. Iwai, F. Tagaya: At the 21st Radiology Society in Nagoya, 1962.
- 47) Wilson W.: Brit. J. Radiol. 29, 86, 1956, . ibid 29, 571, 1956, . ibid 31, 334, 1958, . ibid 32, 547, 1959, . ibid 33, 636, 1960, . ibid 34, 454, 1961.
- 48) Kolar J., u. A. Babicky: Strahlent. 120, 300, 1963, . ibid 120, 98, 1963, . ibid 109, 483. 1959, . ibid 114, 270, 1961.
- 49) Zuppinger A., u. W. Minder: Strahlent. 111, 244, 1960.
- 50) F. Ruf: Strahlent. Sonder Band 33, 212. 1955.
- 51) "Seikagaku Koza" 8, 154, 1959, Kyoritsu Syuppan, Tokyo.
- 52) "Aisotopu Jikken Giditsu" Vol 1 and 2, Nankodo, Tokyo.
- 53) T. Miyakawa, J. Egawa, H. Seki: Nipp. Act. Radiol. 18, 273, 1957.
- 54) J. Egawa: Nipp. Act. Radiol. 19, 256, 1958.
- 55) S. Nagai: Rinsho Hoshasen 7, 58, 1962.
- 56) A. Tasaka, T. Watari, F. Tagaya: "Naika Saikin no Sinpo" 2, 219, Ishiyaku Syuppan, Tokyo.
- 57) Todai Kimoto Geka: "Geka Sinryo" 4, 497, 1962. Sindan to Chiryō Sha, Tokyo.
- 58) Kolar J., Fortschr. Röntgenst. 94, 486, 1961.