

Title	放射線増感剤の研究 : 酸素効果について 第1報
Author(s)	吐師, 正知
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1969, 29(6), p. 611-621
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/17225">https://hdl.handle.net/11094/17225</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 特別掲載

## 放射線増感剤の研究—酸素効果について(第1報)

京都大学医学部放射線医学教室  
吐 師 正 知

The studies of radiosensitizer (part I)

by

Masatomo Hashi

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

As the fundamental study of hyperbaric radiation therapy, the variation of radiosensitivity in mammalian tissue and Ehrlich ascites tumor under hyperbaroxic irradiation was examined.

In my experiment, the effect of hyperbaric irradiation was characterized by these features.

- 1) In lethal effects of whole body irradiated mice (1100 R-700 R), early death increased in O<sub>2</sub> inhalation groups (3 atm. pure oxygen).
  - 2) In <sup>59</sup>Fe uptakes in peripheral blood of mice, the time to reach the plateau value was delayed by irradiation under 3 atm. oxygen.
  - 3) Reduction's rates of organic weights (thymus, spleen, testis) by irradiation were greater in O<sub>2</sub> inhalation groups than control groups.
  - 4) Radiosensitization in bone marrow cells were not so remarkable by irradiation under 3 atm. oxygen compared with air, but in the none irradiated groups, spleen weight and <sup>59</sup>Fe uptake were reduced markedly under 3 atm. oxygen.
  - 5) In mitotic cycle of Ehrlich ascites cells, the time to reach the initial value was put off by irradiation under 3 atm. pure oxygen.
- in Ehrlich ascites cells, mean survival of host mice were longer in O<sub>2</sub> inhalation groups than control groups.

## I. 緒 言

放射線生物学において、Holthusen が放射線照射の際の酸素の影響を1921年に最初に研究している。以後 Gray<sup>20)</sup>, Petry, Cramer, Hollender 等により広範な研究がなされている。これらの実験研究においては、1) 酸素効果はX線、γ線等では認められるが、電子線、中性子線、α線等の粒子線では顕著でなく、組織の酸素圧が減少すれば放射線感受性は減少するが決してなくなることはないと言われている。2) 酸素効果は放射線照射中のみ認められるので、照射の前後で酸素圧が高くてもその効果は認められない。

酸素効果を臨床に応用することは、Gray<sup>20)</sup> によつて提唱され、1957年 Churchill-Davidson<sup>9)</sup>, Sanger, Thomlinson 等により、高圧酸素タンクを使用して、悪性腫瘍の放射線治療が行なわれている。亦Van den Brenk<sup>7)</sup> によつて、比較的放射線感受性の低い腫瘍の治療への応用、L. Atkins<sup>8)</sup> による比較的重篤な悪性腫瘍患者への応用などが試みられている。しかし現在では、通常用いられる放射線治療との治療成績の比較は症例の僅少なことで、照射方法の基本的な相違で行なわれていない。

我々は将来悪性腫瘍の放射線治療法に酸素効果

を応用する基礎的な実験として、pressur chamber を利用した3気圧酸素の吸入がマウスの正常組織に対し如何なる影響をおよぼすか、可移植性腫瘍 (Ehrlich 腹水癌) に対しどのような増感効果を期待しえるかを追求してみた。

## II. 組織酸素圧の測定

高圧酸素下での組織酸素圧の上昇を立証するために、マウスの正常組織、エールリッヒ腹水癌中での酸素圧を測定した。方法としては1942年、Davis, Brink による考案された白金電極によるポーラログラフ法によつた。

### 1. ポーラログラフ法による組織酸素圧測定の原理。

白金または金電極を陰極とし、飽和甘汞電極または銀塩化銀電極を陽極として溶液中につけ、陰極にかける加電圧を零 volt より増加させると、最初はほとんど電流が流れないが酸素の還元電圧に達すると陰極面で酸素の還元が始まり、電極近傍の液層内の酸素が減少して周囲の溶液との間に拡散勾配が成立する。

そこで周囲の溶液母体から酸素が拡散によつて移動し、極近傍の液層は酸素の供給をうけて電解が持続され、陰極の加電圧の増加に伴つて電解流も上昇していくが、次第にそのふえ方が減少し、ついに極近傍の液層、すなわち拡散層内において、酸素が電解により消失する速度と拡散により供給される速度とが平衡した定常状態になると、電解電流も一定となり電流電圧曲線は平坦となる。この範囲をこえてさらに加圧を増加させると陰極面での  $H^+$  の放電が起こり両極間に多量の電流が流れ始めて曲線は急激に上昇する。

この平坦部を示す電流値、すなわち拡散電流の値は溶存酸素圧に比例し、拡散電流に対応する陰極の加電圧の範囲は溶液の pH によつて異なるが、生体内の pH の値では  $-0.6\text{volt}$  ないし  $-0.7\text{volt}$  中心として正側、負側に拡る。

したがつて陰極に  $-0.6\text{volt} \sim -0.7\text{volt}$  の電極を持続的にかけておけば電流値の変動から溶存酸素圧の変化の時間的経過を追跡していくことが出来る。

しかし電流値を決定するものは酸素圧のみでは

ない。電極反応に影響する因子、拡散に関与する因子、形成された拡散層を乱すような因子はすべて電流値に影響する。これらのものとしては次のようなものが考えられる。

1) 種々のイオンおよびヘモグロビン  $Pb^{++}$ , Hb, Haematin, Haemin 等

2) 温度

温度の函数である拡散係数、電解液の粘度、酸素の溶解度等が関係する。

3) pH

電流値は pH の影響を受ける。しかし生体内の pH の変動の範囲内ではほとんど問題でない。

4) movement artifact

拡散層が乱される。

5) solute effect

酸素の拡散状態が変化する。

6) Poisoning

感度の低下、電極の汚染を来す。

### 2. 電極

Davis, Brink 以来、酸素圧測定のため、種々の改良がなされて今日にいたり、次のような電極が考案されている。

1) open tip type

2) recessed type

3) coated type

4) covered type

5) enclosed type

しかし現在では enclosed type のものもつとも利用されているようである。これは電極を polyethylen film で被覆するため電気化学的測定回路が周囲の溶液組織から隔離されて、Solute effect, movement artifact, poisoning 等の影響をほとんど受けない。このため再現性もつともよく、enclosed type の platinum, および gold, electrode が使用されている。

### 3. 加電圧法

連続的加電圧法が一般に用いられているが、電極面の平均電流密度を減少させて、各種のイオンによる poisoning を減少させ、電極の安定性を高めるために Brink 等により間歇的加電圧法が用いられた。しかし enclosed type の電極を使用する

場合にはいずれの方法によつても電極の再現性は変りないようである。

4. Calibration

現在ではまだ酸素圧の絶対値を算出することは enclosed type の電極を使用しても再現性の面で前述した種々の障害となる因子があるために不可能である。そこで我々は相対値をもつて高圧酸素吸入により酸素圧の上昇を示した。すなわち大気中に電極面を置いた時を original level として、空気中で測定対象となる組織中に電極を置いた際の電流値に対し、3気圧吸入下で何倍に同一測定部位の電流値が上昇するかをもつて示現した。

5. 実際の酸素圧測定結果

われわれは写真1に示すような pressure chamber を試作した。これは3気圧下に保持すると同

写真1

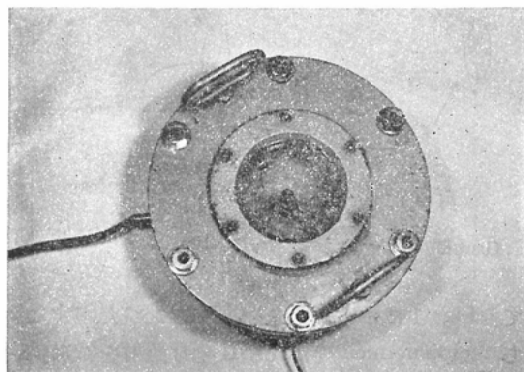
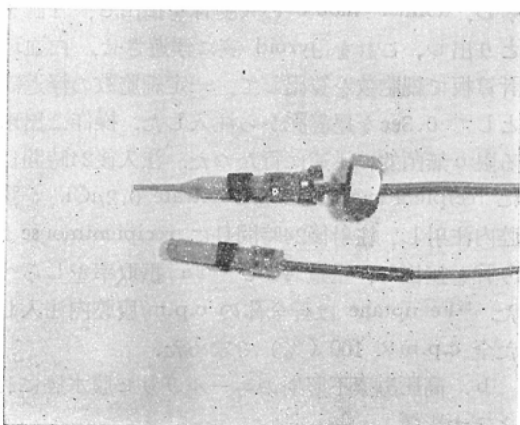


写真2



時に chamber 内で電極を挿入して組織酸素圧を測定出来るようにした。写真2に示すような enclosed type platinum electrodeでマウスの筋肉内、腹膜の酸素圧を測定した。亦エールリッヒ腹水癌中の酸素圧も in vivo の状態で測定した。測定結果は Table 1 に示すごとくで、酸素圧は電流

Table 1. Measurement of oxygenation

Ehrlich ascites		Ehrlich solid tumor	
1.0pO <sub>2</sub> .....	0.05μA	1.0pO <sub>2</sub> .....	0.09μA
1.5pO <sub>2</sub> .....	0.21μA	1.5pO <sub>2</sub> .....	0.30μA
2.0pO <sub>2</sub> .....	0.30μA	2.0pO <sub>2</sub> .....	0.48μA
2.5pO <sub>2</sub> .....	0.43μA	2.5pO <sub>2</sub> .....	0.72μA
3.0pO <sub>2</sub> .....	0.66μA	3.0pO <sub>2</sub> .....	1.20μA
			(at peripheral zone)
Muscle		1.0pO <sub>2</sub> .....	
1.0pO <sub>2</sub> .....	0.09μA	1.5pO <sub>2</sub> .....	0.03μA
1.5pO <sub>2</sub> .....	0.72μA	2.0pO <sub>2</sub> .....	0.03μA
2.0pO <sub>2</sub> .....	1.20μA	2.5pO <sub>2</sub> .....	0.04μA
2.5pO <sub>2</sub> .....	1.62μA	3.0pO <sub>2</sub> .....	0.04μA
3.0pO <sub>2</sub> .....	2.16μA		(at central zone)
Peritonium			
1.0pO <sub>2</sub> .....	0.13μA		
1.5pO <sub>2</sub> .....	0.24μA		
2.0pO <sub>2</sub> .....	0.45μA		
2.5pO <sub>2</sub> .....	1.20μA		
3.0pO <sub>2</sub> .....	1.65μA		

値で示した。測定中は moving effect を最少にするため nembutal 0.05cc を腹腔内に注入し麻酔下で行なつた。測定結果からわかるごとく1気圧酸素中に比べて3気圧では正常組織(筋肉、腹膜)では約13倍に酸素圧の上昇を認めた。エールリッヒ腹水中では同様に1気圧酸素に比べ3気圧酸素では約13倍に酸素圧は上昇するが特に1.5気圧から2気圧に chamber 内の圧を上げて来ると比較的急速に酸素圧の上昇がみられるようである。このことより高圧酸素下照射を行なう際に少くとも2.5気圧以上に pressure chamber 内の圧を上げることが必要であることがわかつた。この測定結果からエールリッヒの腹水癌中の酸素も上昇するが、同時に正常組織の酸素圧もかなり上昇することがわかつた。

III. 実験方法

A. 照射方法および照射条件

組織酸素圧の測定の前で述べたような pressure chamber を用いたため、上方よりの1門固定照射を行なった。

照射装置は島津製作所により作られたX線治療装置、信愛号を使用した。

照射条件は 200kVp, Filter 0.5mmCu+0.5mm Al, H.V.L. 1.0mmCu, 20mA, dose rate 40R/min (distance, 50cm) である。

### B. 高圧酸素状態

3気圧に充分耐える前述の pressure chamber を使用して照射前5分～10分前から3気圧酸素吸入させ照射終了まで20分～25分を要して照射を終了した。比較的少量に照射を要するものは distance を縮めて dose rate を上げた。

われわれの組織酸素圧の測定では、3気圧酸素下では3分から5分で充分に酸素圧は最大に上昇した。

### C. 動物実験方法

a. 高圧酸素下全身照射時のマウスの正常組織におよぼす影響。

1. dd系マウスの致死効果におよぼす影響。  
dd系マウス(生後8～9週)20匹を1群として pressure chamber によつて照射前10分から照射終了まで3気圧酸素吸入し、1,100R, 900R, 700Rを全身照射して照射後の致死効果をみた。対照群は pressure chamber 内で空気を吸入させ、同様に1,100R, 900R, 700Rを照射した。

2. 全身照射時のマウスの臓器重量(胸腺, 脾臓, 睪丸)におよぼす影響

dd系マウス(生後8～9週)60匹を1群として、照射10分前から照射終了まで3気圧酸素吸入させ、300Rを全身照射して、照射後3日目, 15日目, 28日目に20匹ずつの胸腺, 脾臓, 睪丸の重量を測定し、対照群のそれと比較した。

3. マウスの  $^{59}\text{Fe}$  uptake におよぼす影響。

dd系マウス(生後10～12週)5匹を1群として3気圧酸素吸入下に200R, 400Rを照射し、照射後24時間に尾静脈より  $1\mu\text{Ci}$  の  $^{59}\text{Fe}$  citrate を注入し、注入後1日目, 3日目, 5日目, 8日目, 12日目, 17日目の  $^{59}\text{Fe}$  uptake を well type scintillation counter で測定して対照群と比較し

た。

$^{59}\text{Fe}$  uptake の計算は、

$$^{59}\text{Fe} \% \text{ uptake} = \frac{(A)(B) - (C)(D)}{I} \times 100$$

A: 血液1ccあたりのc.p.m.

B: 全血量(cc)

C: plasma のc.p.m./cc

D: 全 plasma 量

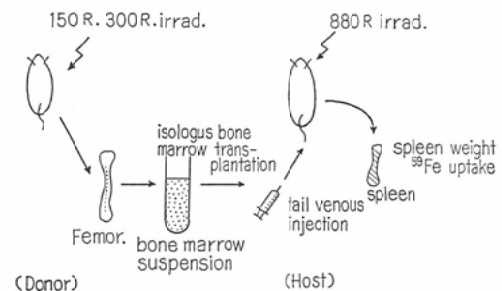
I: 注射した全c.p.m.

全血量は100gあたり5.5ccを採用した。また  $^{59}\text{Fe}$  3日以後は plasma 中の放射能は無視してもよいから、 $(A)(B)/I \times 100 = \% ^{59}\text{Fe}$  uptake とし計算した。

4. 骨髓細胞におよぼす影響。

dd系マウス(生後10～13週)5匹を1群とし

Fig. 1



て、Fig. 1に示すような順序で行なつた。すなわち recipient mouse に880R全身照射を行ない、donner mouse には、3気圧酸素吸入20分間のみ、3気圧酸素吸入下に150R, 300Rを全身照射し、donner mouse の大腿骨を摘出し、骨髓をとり出し、これを Jyroid 液に浮遊させ、白血球計算板で細胞数を算出して、一定細胞数の浮遊液として0.3ccを尾静脈から注入した。操作は出来る限り無菌的に迅速に行なつた。注入後24時間目に recipient mouse に  $^{59}\text{Fe}$  citrate  $0.2\mu\text{Ci}$  を腹腔内注射し、注射後24時間目に recipient mouse より脾を摘出し、重量および  $^{59}\text{Fe}$  摂取率をしらべた。 $^{59}\text{Fe}$  uptake は脾全体のc.p.m./腹腔内注入した全c.p.m.  $\times 100$  (%) で求めた。

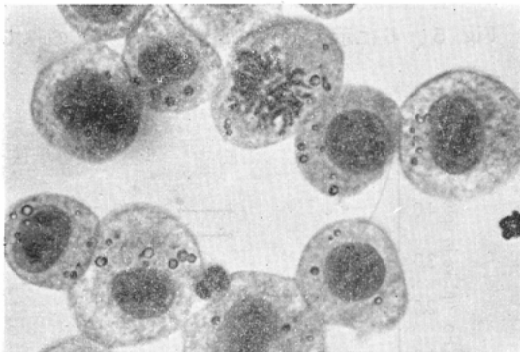
b. 高圧酸素不照射のエールリッヒ腹水癌におよぼす影響。

1. 100 R ~ 300 R 照射の場合, mitotic index におよぼす影響.

エールリッヒ腹水癌細胞 $10^6$ コ移植後7日を経過した dd 系マウス5匹を1群として照射前15分から照射終了まで3気圧酸素を吸入させ. 100 R, 200 R, 300 R を全身照射し, 照射後, 3, 6, 10, 24時間目の mitotic index を対照群(大気圧下照射群)と比較した.

腹水癌細胞の染色法(ダーリヤ染色による水処理おしつぶし法). 写真3参照.

写真3



1) slid glass 上にエールリッヒ腹水を1滴おとす.

2) その上に水を1滴おとして充分に混和して3分間放置する.

3) さらにその上に染色液を滴下して混和し3分間程放置し, その上に cover glass を置き, 拇指にて均等に圧迫し, 密封し検鏡する.

2. エールリッヒ腹水癌の mitotic cycle におよぼす影響.

short intervals における変化.

100 R, 300 R を照射した直後, 20, 40, 60, 80分における mitose の変化を酸素吸入群と対照群で比較した.

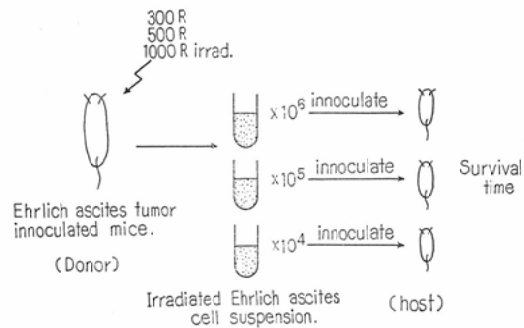
long intervals における変化.

比較的大量の線量, 500 R, 1,000 R を照射した場合の mitotic delay を吸入群と対照群で比較した.

3. エールリッヒ腹水癌の reproductive Capacity におよぼす影響.

Fig. 2 に示すごとく, 300 R, 500 R, 1,000 R

Fig. 2



を donor mice (エールリッヒ腹水癌移植後1週間目) に3気圧酸素下で全身照射し, 照射直後エールリッヒ腹水癌細胞を採取して, これを $10^6$ ,  $10^5$ ,  $10^4$ コの単位で host mice に移植し, その生存率を吸入群, 対照群で比較した.

IV. 実験結果

a. 高圧酸素下全身照射のマウスの正常組織におよぼす影響.

1. dd 系マウスの致死効果におよぼす影響.

Table 2 に示すごとく, 30日生存率では両者の

Table 2. Lethal effect in wholbody irradiated mice.

Dose	Condition	Mortality rate during 5 days	Mortality rate after 5 days	Survival rate in 30 days
1100R	O <sub>2</sub> inhalat.	70%	30%	0%
	Air	45%	55%	0%
900R	O <sub>2</sub> inhalat	70%	30%	0%
	Air	35%	60%	0%
700R	O <sub>2</sub> inhalat	50%	35%	15%
	Air	25%	55%	20%

間に全く差は認められない. 吸入群では5日目までに1,100 R では70%, 900 R では70%, 700 R では55%が死亡している. 対照群ではそれぞれ45%, 40%, 35%が死亡しており5日目までの死亡数において差が認められる.

2. 臓器重量におよぼす影響.

Table 3 に示すように胸腺, 脾臓では照射後3日目に対照群に比べ臓器の縮小において有意の差を認めた. 両群とも15日, 28日と経過するに従い徐々に臓器重量は増加の傾向を認めるが吸入群では常にその重量は対照群より小であつた.

Table 3. Variation of organ weight.  
300 R.irrad.

organ	condition	3 3rd day (mg)	15 th day (mg)	28 th day (mg)
thymus	O <sub>2</sub> inhalat.	16.4 ± 1.0 ( 2.5% < P < 5%)	20.5 ± 4.0	29.6 ± 2.6
	control	24.9 ± 2.9	28.1 ± 4.6	35.8 ± 2.8
spleen	O <sub>2</sub> inhalat.	59.1 ± 4.3 ( 0.1% < P < 0.5%)	73.0 ± 9.5	124.0 ± 2.2
	control	110.3 ± 14.8	85.8 ± 15.0	135.9 ± 17.1
testis	O <sub>2</sub> inhalat.	136.3 ± 14.3	107.4 ± 3.9 ( 2.5% < P < 5%)	68.0 ± 7.9 ( 2.5% < P < 5%)
	control	135.2 ± 25.3	126.0 ± 6.8	97.0 ± 7.0

睪丸では照射後3日目では対照群とほとんど差は認めないが、15日、28日と経過するに従って両群ともに減少の傾向がみられる。28日目では両者の間に明らかな差を認めた。

3. <sup>59</sup>Fe uptake におよぼす影響.

Fig. 3. <sup>59</sup>Fe uptake in whole-body irradiated mice

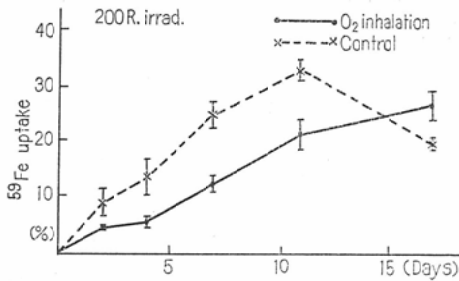


Fig. 4. <sup>59</sup>Fe uptake in whole body irradiated mice

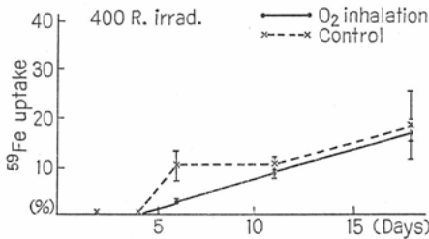


Fig. 3, 4 に示すように 200 R, 400 R 照射の場合吸入群では plateau value に達する時間が遅延する。線量の増加にともなつて両群とも plateau value に達する時間も長くなり、plateau value も小さくなるが、吸入群では 400 R 照射の場合、対照群に比べ plateau value に達する時間はかなり

遅延する。

4. 骨髄細胞におよぼす影響.

Fig. 5, 6 に示すように 3 気圧酸素吸入のみで

Fig. 5.

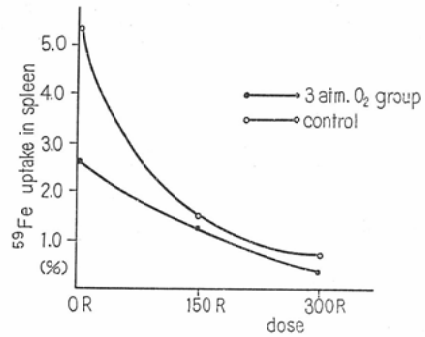
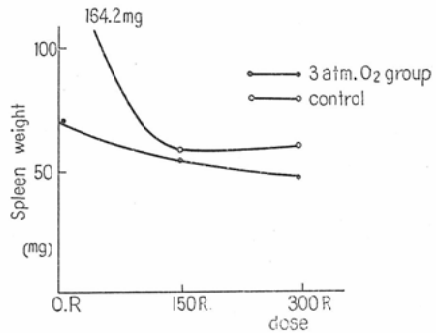


Fig. 6.



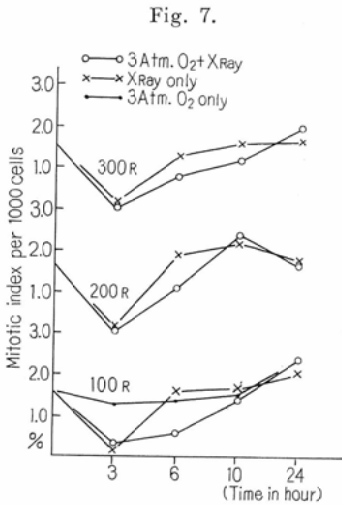
脾重量, <sup>59</sup>Fe 摂取率ともかなりの差がみられる。150 R, 300 R 照射の場合は吸入群は脾重量, <sup>59</sup>Fe 摂取率ともに低い値を示すが対照群に比べ有意の差は認められない。

b. 高圧酸素下照射のエールリッヒ腹水癌にお

よぼす影響.

1. 100R ~ 300R 照射の場合, mitotic index におよぼす影響.

Fig. 7 に示すように核分裂の抑制は両者の間に



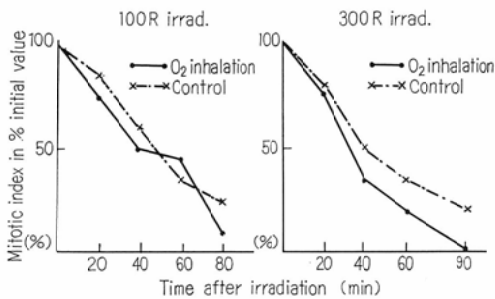
全く差はないが全般的に照射前値への回復が僅かに遅延する.

2. mitotic cycle におよぼす影響.

short intervals における変化.

吸入群, 対照群ともに急激に mitose は減少していく, 吸入群では僅かに limiting value に達する時間が短いように思われる (Fig. 8 参照).

Fig. 8. Immediate change in mitotic index after irradiation.



long intervals における変化.

500R 照射では照射前値まで mitotic index が回復する時間は, 吸入群30時間, 対照群20時間で mitotic delay は対照に比べ大である.

Table 4. Mitotic index in Ehrlich ascites tumor

Dose	Condition	Time to recover initial value
300 R.	O <sub>2</sub> ihhalat.	14 hours
	Air	10 hours
500 R.	O <sub>2</sub> inhalat.	30 hours
	Air	20 hours
1000 R.	O <sub>2</sub> inhalat.	70 hours
	Air	50 hours

1,000R 照射では, さらに mitose の抑制が長時間にみられ, 吸入群で70時間, 対照群で50時間後に照射前値へ回復する (Table 4).

3. reproductive capacity におよぼす影響.

吸入群では host mice の平均生存日数は延長して来る. これはエールリッヒ腹水癌細胞の reproductive capacity の障害が対照に比べより大きいためである.

Fig. 9. Reproductive capacity in Ehrlich ascites tumor.

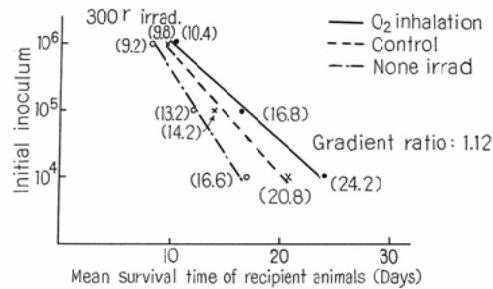


Fig. 10. Reproductive capacity in Ehrlich ascites tumor.

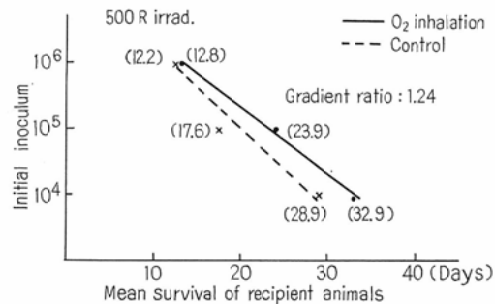
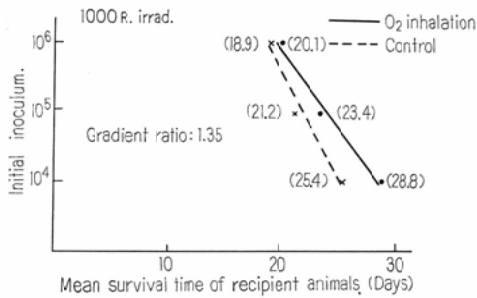


Fig. 9, 10, 11 に示すようにこれを Semilog curve にすると, 直線的に生存日数は延長し勾配比は 300R で 1.12R, 500 で 1.24, 1,000R で 1.35



Fig. 11. Reproductive capacity in Ehrlich ascites tumor.



となり、この程度の線量範囲では線量の増加とともに勾配比は増大する。

### V. 考 案

高圧酸素下放射線照射の正常組織におよぼす影響として、マウスの致死効果をみた場合、early death が大気下照射に比べ大であることは、700 R から 1,100 R の線量範囲では死因の主体は骨髄萎縮によるものであるが、Cronkite によると元来 1,000 R 前後照射の生存曲線では5日目前後と12日目前後2つの死亡のピークがあり前者は腸障害により、後者は血液障害によるものと云われている。このことより early death が大であることは高圧酸素下照射はより多くの腸管粘膜障害をうけるためである。これを実証するために dd 系マウスに 1,000 R を全身照射して、吸入群と対照群の腸管粘膜障害を組織学的に比較した。結果は写真4, 5, 6, 7, 8 に示すように照射後3日目では両群とも粘膜上皮の破壊がみられる。5日目では吸入群は粘膜上皮の破壊はさらに著明になる

写真4 照射前の系マウスの小腸粘膜の組織像

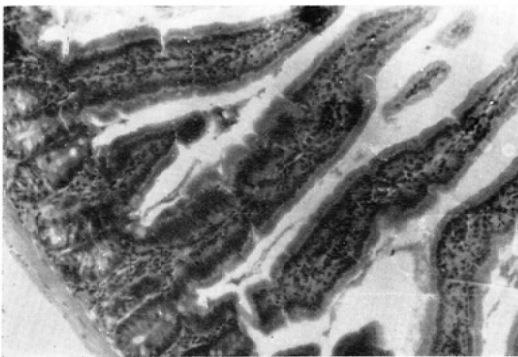


写真5 3気圧酸素吸入不全身照射後3日目小腸粘膜上皮の破壊、乳腫が著明である。

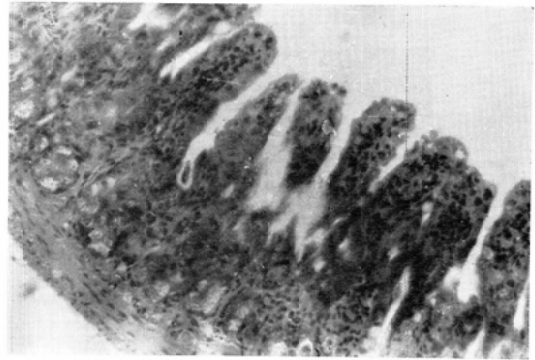


写真6 大気下全身照射後3日目小腸粘膜上皮の破壊、乳腫が著明である。

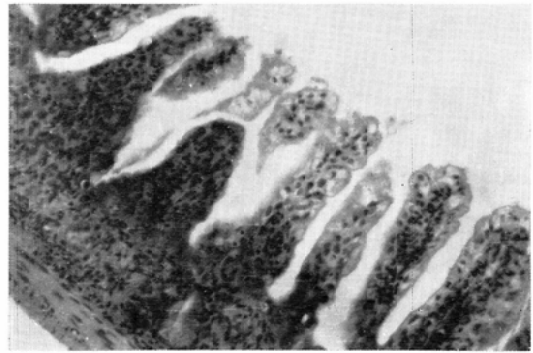
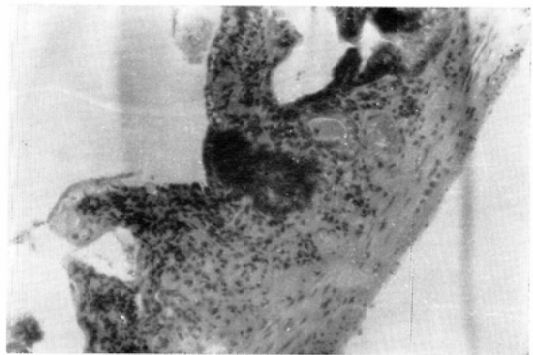


写真7 3気圧酸素吸入不全身照射後5日目全く粘膜上皮は破壊され、障害の程度は更に進行している。



が、対照群では乳腫、上皮破壊ともに3日目に比べ軽度で回復の傾向がみとめられる。このことより腸障害の大であることが高圧酸素下照射で early death を多くしていることを立証している。

写真8 大気下全身照射後5日目  
小腸粘膜はほぼ正常の状態に回復している。粘膜  
上皮の破壊、浮腫は3日目と比べ、軽度である。



Atokins<sup>1)2)8)</sup> は高圧酸素による放射線治療において皮膚障害は著明でないが、粘膜障害は conventional な照射方法に比べ高度であると述べている。

臓器に対する影響<sup>28)</sup>として比較的放射線感受性の高いリンパ系臓器である脾臓、リンパ臓器とも考えられている胸腺、生殖器の1つである睾丸についてしらべたが、臓器萎縮においてかなり差が認められた。しかし今後比較的放射線感受性の低い肝臓、腎臓などについて高圧酸素下照射がいかに反応するかと云うことも一つの問題であろう。

放射線感受性のもつとも高い血液系に対する影響では末梢赤血球数、白血球数、白血球像についてもしらべてみたが全く差がみとめられなかつたので、末梢血の<sup>59</sup>Fe uptake を Till<sup>35)36)</sup>の方法に従つて骨髓細胞の影響をしらべたが<sup>59</sup>Fe uptake では plateau value は変わらないが、これに達する時間が遅延することより障害からの回復が遅いことが考えられる。

Tillの方法による骨髓細胞の影響では、3気圧酸素吸入のみで著明な影響が現われ、照射による影響は無視できるものであつた。このことより高圧酸素療法においては、代償的に骨髓機能が低下することは予想されたが、その程度が大きいことより酸素中毒等と考えあわせて無視できないものといえよう。

エールリッヒ腹水癌細胞に対する影響<sup>18)22)23)25)</sup>としては比較的小線量(100R~300R)では、

核分裂抑制からの回復が多少遅れる傾向がうかがわれたが、500R~1,000Rを照射した場合、核分裂抑制の期間がさらに長くなり、両群の差は明確になつた。reproductive Capacityでは300R~1,000Rの範囲で勾配比は線量の増加とともに大きくなる傾向があり、比較的大線量照射が効果のあることを暗示している。実際に高圧酸素療法を放射線治療に応用する際に、高圧酸素下放射線治療の複雑性等からも考えさせて週1~2回照射の方法をとることが効果的のように思う。この場合前述の mitotic cycle の実験等を参考にしてもつとも効果的な分割方法(fractionation technique)を追求することが今後の問題となるように思う。Atokins<sup>8)</sup>、Van den Brenk<sup>29)30)</sup>等の高圧酸素放射線療法においては、週1回照射がとられている。

組織酸素圧<sup>5)6)7)16)19)</sup>では、Gray<sup>17)20)22)</sup>等によると元来正常組織は高酸素圧状態にあり、一方腫瘍組織は低酸素圧状態にある。このため高圧酸素吸入によつて正常組織は直ちに酸素飽和の状態になるため組織酸素圧はあまり上昇しないであろうと考えられていた。我々の実験では3気圧酸素吸入で正常組織(筋肉、腹膜)でも10~13倍に上昇し、全く腫瘍組織の酸素圧上昇率と変らなかつた。この事実より今後高圧酸素下放射線治療の際には正常組織、特に放射線感受性の高い部位に注意しなくてはならない。腫瘍組織では中心壊死の部位は全く酸素圧の上昇はみられないので、このため壊死部と健全な腫瘍組織の境界部(元来血管に乏しい部位)の酸素圧を上昇して、より治療効果を上げるために高圧酸素下照射は意義あるものと云えよう。

## VI. 結 語

1. 組織酸素圧では、3気圧吸入により正常組織では10~13倍に酸素圧は上昇し、腫瘍組織では中心壊死部では酸素圧はほとんど上昇しなかつた。しかし辺縁部では正常組織同様10~13倍に上昇した。

2. 高圧酸素下照射が正常組織(マウス)におよぼす影響としては、致死効果においては early death が対照に比べ多く、これは吸入群が対照群に比べより多くの intestinal trouble をうけるた

めと考えられる。臓器におよぼす影響としては、比較的感受性の高い脾臓、胸腺、睾丸では、臓器萎縮において有意の差があり、もつとも感受性の高い血液系ではあまり差がみられなかつた。ただ酸素吸入のみで骨髄機能が著明に低下することは特徴的であつた。

### 3. エールリッヒ腹水癌におよぼす影響として

は mitotic cycle では mitotic delay が目立ち、reproductive capacity でも差を認めた。300R～1,000Rの範囲では勾配比は線量の増加とともに大になつた。

「本論文は一部、文部省科学研究費の援助によることを記し深謝します。」

### References

- 1) Alper, T., and Howard-Flanders, P.: Role of oxygen in modifying radiosensitivity of *E. coli* B. *Nature*, 178, 978-979, 1956.
- 2) Alper, T.: Variability in the oxygen effect observed with micro-organismus. Part II. *E. coli* B. *Rad. Biol.*, 3, 369-377, 1962.
- 3) Berry, R.J., and Andrews, J.R.: Quantitative relationships between radiation dose and the reproductive capacity of tumor cells in a mammalian system in vivo. *Radiology*, 77, 824-829, 1961.
- 4) Austin, M.K., et al.: Five to eight day radiation death in mice. *Radiation Res.*, 5, 303, 1956.
- 5) Cater D.B., et al.: Effect on oxygen tension of breathing oxygen at high pressures. *Lancet*, 2, 381-383, 1962.
- 6) Cater D.B., and Silver I.A.: Quantitative measurement of oxygen tension in normal tissues and in tumours of patients before and after radiotherapy. *Acta Radiol.*, 53 233-256, 1960.
- 7) Cater, D.B., and Silver, I.A.: Measurement of oxygen tension in tumours. *Brit. J. Radiology*, 31, 340, 1958.
- 8) Atkins, H.L., et al.: Experience with hyperbaric oxygen tension in clinical radiotherapy. *Am. J. Roent.*, 93, 651-663, 1965.
- 9) Churchill-Davidson, I., Sanger, C., and Thomlinson, R.H.: Oxygenation in radiotherapy: II. Clinical application. *Brit. J. Radiol.*, 30, 406-422, 1957.
- 10) Dewey, D.L.: Effect of oxygen and nitric oxide on radiosensitivity of human cells in tissue culture. *Nature*, 186, 780-782, 1960.
- 11) Dowdy, A.H., et al.: Protective action of anoxic anoxia against total body roentgen irradiation of mammals. *Radiology*, 58, 879-885, 1950.
- 12) George Klein, et al.: Quantitative studies on the multiplication of neoplastic cell in vivo. I. Growth curves of the Ehrlich and M.C.I.M. ascites tumor. *J. National cancer. Inst.*, 14, 228-277, 1953.
- 13) E.A. Wright, et al.: Towards the ideal use of the "oxygen effect" in radiotherapy; the reciprocal oxygenated anoxic method. *Am. J. Roent.* 96, 749-754, 1966.
- 14) Evans, N.T.S., et al.: The effect of oxygen breathing and radiotherapy upon the tissue oxygen tension of some human tumours. *Brit. J. Roent.* 36, 418-428, 1965.
- 15) American physiological society, Symposium on tissue oxygen tension. *Federation Proceedings*, 16, 665-702, 1957.
- 16) A. Vacek, et al.: Tension of oxygen in tissues and its changes during irradiation. *Int. J. Rad. Biol.*, 8, 499-509, 1964.
- 17) Gray, L.H., Conger, A.D., et al.: Concentration of oxygen dissolved in at time of irradiation as factor in radiotherapy. *Brit. J. Radiol.*, 26, 638-648, 1953.
- 18) Jaehs Kim and T.C. Evans.: Effect of Xirradiation on the mitotic cycle of Ehrlich ascites tumor cells. *Rad. Res.*, 21, 129-143, 1964.
- 19) J. Egawa, et al.: The effect of high pressure oxygen on the experimental tumor in rats to radiotherapy differences on the regression pattern of the size of two kinds of experimental tumors. *Nippon Acta Radiol.*, 26, 1242-1248, 1966.
- 20) Gray L.H.: Condition which affect biologic damage resulting from exposure to ionizing radiation. *Acta Radiol.*, 41, 63-83, 1954.
- 21) M.B. Laver and A. Seifen.: Measurement of blood oxygen tension in anaesthesia. *Anesthesiology*, 26, 73-101, 1965.
- 22) Deschner, E.E., and Gray, L.H.: Influence of oxygen tension on oxygen induced chromosomal damage in Ehrlich ascites tumor cells irradiated in vivo and in vitro. *Rad. Res.*, 11, 115-146, 1959.
- 23) M. Urano.: Effect of the X-irradiated tumor bed on tumor cells. part II. Effect of tumor bed on cellular radia-

- tion sensitivity. *Nipp. Act. Radiol.*, 26, 1372-1383, 1966.
- 24) Suit, H.D.: "Oxygen effect factor" of human skin. *Radiology*, 79, 118-119, 1962.
  - 25) Suit, H.D., and Maeda, M.: Oxygen effect factor and tumor volume in the C-H mouse mammary carcinoma. *Am. J. Roent.*, 96, 177-182, 1966.
  - 26) S. Ishikawa.: Polarographic studies on cerebral collateral circulation with special reference to their clinical applications. *Archiv. Japan Chirurg.*, 30, 303-328, 1961.
  - 27) Thomlinson, R.H.: Experimental method for comparing treatments of intact malignant tumors in animals and its application to use of oxygen in radiotherapy. *Brit. J. Cancer*, 14, 555-576, 1960.
  - 28) T. Miura, et al.: On the combined effect of radiation and antitumor agents measured by mouse splenic and thymic weight. *Nippon Acta. Radiol.*, 25, 1405-1409, 1966.
  - 29) Van den Brenk, H.A.S.: Effect of high pressure oxygen in radiosensitivity of Ehrlich's ascites tumor in mice after immunological approximation. *Brit. J. Cancer*, 15, 61-84, 1961.
  - 30) Van den Brenk, et al.: Effect of single and fractionated doses of X-rays on radiocurability of solid Ehrlich tumor and tissue reactions in vivo, for different oxygen tension. *Brit. J. Cancer*, 16, 518-534, 1962.
  - 31) Van den Brenk, et al.: Results from tourniquet anoxia and hyperbaric oxygen techniques combined with megavoltage treatment of sarkoma of bone and soft tissues. *Am. J. Roent.*, 96, 755-758, 1966.
  - 32) Wright, E.A., et al.: Influence of oxygen on radiosensitivity of mammalian tissues. *Acta. Radiol.*, 48, 26-32, 1957.
  - 35) Till, J.E., and McCulloch, E.A.: A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Rad. Res.* 14, 213-222, 1961.
  - 36) Y. Tanaka, et al.: Radiosensitivity of bone marrow stem cells (1st Report). *Nipp. Act. Radiol.*, 26, 979-987, 1966.
-