



Title	レ線癌の實驗的研究(第3報)
Author(s)	金田, 弘; 渡邊, 研; 松澤, 大樹
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1953, 13(8), p. 496-501
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17508
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

(レ線癌の實驗的研究 第3報)

信州大學醫學部放射線醫學教室(主任 金田弘教授)

金 田 弘・渡 邊 研 松 澤 大 樹

(昭和 28年5月15日受付)

Experimental Studies of X-ray Cancer (3rd Report).

Hiromu Kaneda, Migaku Watanabe, Taiju Matsuzawa,
 Radiological Department, Faculty of Medicine, Shinshu University.
 (Director: Prof. H. Kaneda).

1. 緒 言

この實驗は第2報のマウスの實驗と平行して行つた。第1報の家兎による實驗にても、第2報のマウスを用いたる實驗にても、何れも先ずタールを塗布し、疣瘡又は乳頭腫を形成せしめ、後にレ線照射により實驗を繼承して癌を形成せしめたものであつた。實驗の前半期をタール塗布により疣瘡形成にまで至らしめる方法はレ線癌形成に要する實驗期間を相當短縮せしめ得る。従つてレ線配量の問題を窺うには捷徑なる方法であつた。更にこの事はタールとレ線とによる發癌機序の間に繼承的關係が存在するといふ興味ある問題を含んでゐる。

炭化水素系統に屬する物質の間に繼承的關係のあることは Hieger¹⁾により Benzpyren と Dibenzanthracen を以てマウスに繼承的に皮膚癌を形成せしめた實驗があり、牟田²⁾の O-Amidoazotoluol を経口的に與えて、後にタールを塗布して肝癌の發生を見た報告がある。O-Amidoazotoluol を 3カ月間経口的に與え、その後は繼承的に 0.5% As₂O₃ 酒精溶液を皮膚に塗布して吉田肉腫の貴重なる發見となつた過程は茲に改めて述べる必要はないであろう³⁾。

タール塗布と放射線照射を併せ行つたものに、Schürch⁴⁾, Stoel⁵⁾, Domagh⁶⁾, Sedgwick⁷⁾があり、これらは何れも人體に於けるレ線癌の發生過程が實驗的タール癌の發生過程と類似しているこ

とに注目して實驗を行つたものであるが、レ線の如き物理的刺戟とタールの如き化學的刺戟との間に繼承的關係の存することは興味ある事である。

然し我々は何としてもレ線のみにて癌を實驗的に作つて見たかつた。第1報の經驗より家兎耳翼は潰瘍形成後、末端部が離断してレ線皮膚癌の形成過程を追求するには、あまり適當とは考えなかつたので、この實驗にては腰部に照射したのであるが、豫期した皮膚癌の發生は認められず、照射部位直下の腸骨に骨肉腫の形成が證せられた。

最近には放射性同位元素による發癌の報告があり、更に Methyl di-(2-chloroethyl) amine-N-oxide hydrochloride, (Nitromin) による發癌も實驗的に行われ⁸⁾、制癌性のあるものは發癌性があるとの考え方方が有力となりつゝある時でもあり、この小數ではあるがレ線照射のみにより發生したと考えられる家兎骨肉腫の2例を茲に第3報として報告することにした。

2. 實驗方法

生後4カ月の白色家兎を3頭使用し、飼料として豆腐粕、野菜を與えた、照射部位は右腰部に、厚さ3mmの鉛板(10×10cm)に直徑2.5cmの圓形の窓を穿ちたるものを使い、毎回同じ部位に照射した。

照射條件は次の如くである。

管球電壓	120KV
------	-------

管球電流	2.5MA
------	-------

濾過板	0.5mmAl
距離	25cm
照射野	2.5cm 直徑
レ線強度	16.8r/m
1回照射量	200r. 1週6回照射

第1報⁹⁾の家兎耳翼に於ける実験にては照射線量は時として變動した。如何なる照射方法が発癌に最も效果的であるか判らなかつたからであるが、今回は日曜日を除き連日200rを照射することを原則とした。この配量が発癌に最適であるか何うかは判らないが、我々が臨床に於いて全身並びに皮膚の状態を考慮して癌の治療に際して行う照射方法であるので、この分割照射方法を用いてみた。家兎の皮膚の耐線量は人體よりもはるかに多いであろうし、発癌に最適なるレ線配量の問題は制癌と発癌の關聯に於いて興味があるので、第2報¹⁰⁾にてこの問題に若干觸れるところがあつたが家兎を用いて別に実験を進めつゝある。第2報の小實験にてはレ線總量が同一であつても、1回照射線量の多いものの方が発癌が容易であつた。従つて家兎に於いても1回線量が更に多い方が発癌の時期を早めるのに效果的であるかも判らない。

3. 實驗經過

3頭の家兎に14, 7, 1951より同時に照射を開始した。発癌迄に相當の長期間を要することが豫想されたので、家兎の飼育には特に注意し、清潔なる環境に努力するとともに、レ線照射による貧血、その他により羸瘦、衰弱の徵を認めたる時は一時照射を中止して回復を待ち、再び照射を行つた。従つて前半期は1週6回200r宛を照射しているが、後半期には適宜に断續的に照射して試験の生命保持に努めた。各家兎につき経過を記載すれば、

第1號家兎

14, 7, 1951より7, 5, 1952迄の299日間に照射レ線總量36,000rであつた。死因は消化不良。剖見により照射部位の皮膚は表皮角化肥厚し、レ線により生じた潰瘍の瘢痕治癒が認められたが悪性腫瘍の發生は見なかつた。

照射部位の變化と、レ線量との關係は次表の如

し。

第1表

照射部位の變化	實驗日數	總レ線量	照射回數
脱毛	50日	7,400r	37回
皮膚肥厚	62日	9,200r	46回
潰瘍形成	137日	21,600r	108回
痂皮形成	165日	26,400r	132回
	210日	32,400r	162回
この間照射18回、照射休止60回			
死亡	299日	36,000r	180回

第2號家兎

14, 7, 1951より25, 7, 1952迄の實驗378日に照射レ線總量43,000rであつて死因は羸瘦、全身衰弱と考えられた。

照射部位の變化は次表の如し。

第2表

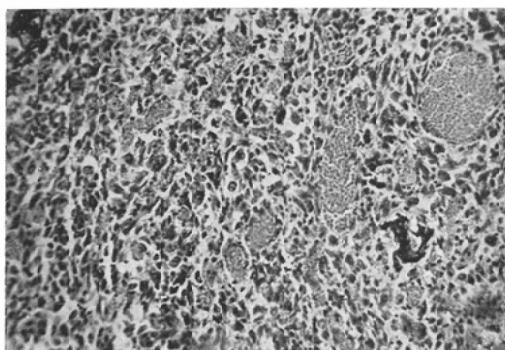
照射部位の變化	實驗日數	總レ線量	照射回數
脱毛	43日	6,200r	31回
皮膚肥厚	56日	8,200r	41回
羸瘦著しきため88日より140日迄 照射を中止(46回)し、141日より再照射			
潰瘍形成	119日	13,400r	67回
痂皮形成	169日	18,400r	92回
	258日	32,800r	164回
羸瘦のため259日より272日迄照射休止(12回)			
右後肢跛行	306日	38,000r	190回
羸瘦により307日より322日迄照射休止(14回)			
	351日	43,000r	215回
以後照射を休止す			
死亡	378日	43,000r	215回

剖見するに照射部位の皮膚は脱毛し角化肥厚が著明であつて、潰瘍部は径1.2cmの厚き痂皮にて被れ、これを剥離するに潰瘍は瘢痕化し、下部組織と強固に癒着している。更にその深部には表面比較的平滑にして淡褐色の彈性にして稍々硬き腫瘍を認め、腫瘍は腸骨中央部より發生せるものゝ如く、摘出は困難であつた。腫瘍の剖面は褐色にして硬く、辛じてメスを入れることが出来る。肺には數個の粟粒大の轉移竈あり、肝、脾、腎には轉移を認めなかつた。尚腫瘍の移植は成功しなかつた。

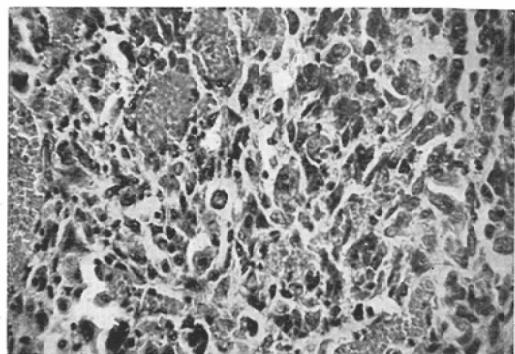
組織學的所見

腫瘍は部位により甚だ多彩な所見を呈して居り

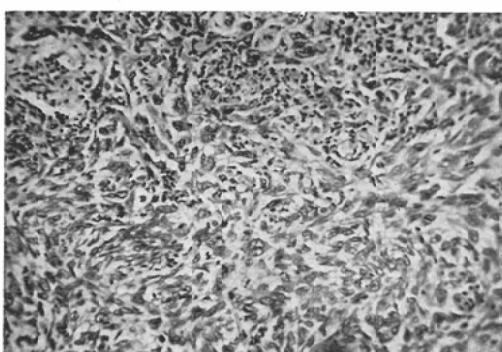
第1圖 第2號家兎腸骨に發生せる
多形細胞骨軟骨肉腫



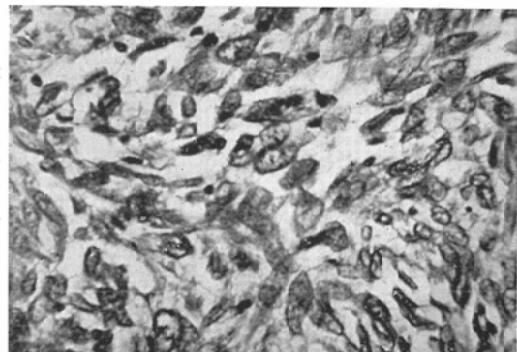
第2圖 左圖の強擴大



第3圖 同肉腫の肺轉移



第4圖 左圖の強擴大

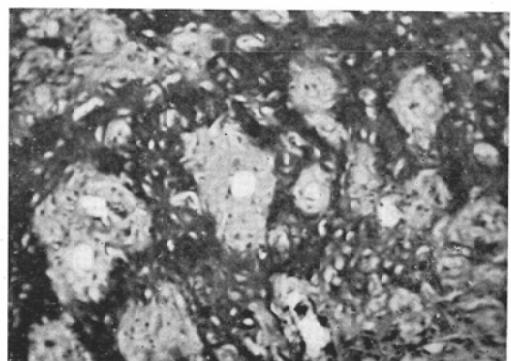


右腸骨腫瘍に一致して濃厚なる陰影を認む

第5圖 第3號家兎の腰部レ線所見



第6圖 同組織所見



骨形成肉腫である

ある部にて硝子様の基質の中に大小不揃な腫瘍細胞の集團が見られ、その原形質は或は豊富又は甚だ貧小である。核は一般に膨化の状態を呈して居り、稍々大きく、形は甚だ不規則である。そしてこの硝子様の基質には所々細胞を囲んで網眼状の石灰沈着が起つてゐる。これと接して腫瘍細胞は紡錘形、索状の配列をとりて一見纖維肉腫又は紡錘細胞肉腫の状を呈し、この部にて基質の部の石灰化が起つてゐる。更に他の部位に於いては比較的細胞の疎な稍々浮腫状の部位あり、その部の細胞は主として紡錘状乃至星芒状の突起をもつて互に連絡し、而もその突起乃至基質の石灰化が起つてゐる。これ等の基質の間には毛細管の發育は極めて良好である。更にこれ等の腫瘍の所々には甚しい細胞の多形性を示すところの所謂多形細胞肉腫の所見を具えた部位があり、紡錘形細胞、圓形細胞、更に巨核、多核の細胞が密集してゐる。この多形細胞肉腫の部位には壞疽におちいれる部が見られ、組織學的にこの腫瘍は骨軟骨肉腫と多形細胞肉腫の混合腫瘍であつた(第1、2圖参照)。

肺轉移竈はそのまゝ多形細胞肉腫の像を呈し、母腫瘍の多形細胞肉腫の部位と同様の所見が見られ、肺實質内に浸潤性に増殖している(第3、4圖参照)。

第3號家兎

14, 7, 1951より9, 12, 1952に至る實驗513日間に照射したレ線總量は53,800rに達した。羸瘦し全身衰弱により死亡。

照射部位の變化は第3表の如くである。

剖見するに照射部は約3cm直徑に脱毛し、鱗片状の表皮剥離を認め、中央に直徑約1.5cmの瘢痕を見る。尚その部は下部組織と高度に癒着し、觸診によりて腫瘍の存在は明かではなかつたが切開するに、その直下の腸骨に拇指頭大の表面平滑なる白色の腫瘍があつた。軟骨様硬にして辛じてメスを入れることが出来、剖面の表層は白色にして稍々透明の感あるも、内部は骨様にして硬く淡褐色を呈しザラザラしている。腫瘍の基底は廣く腸骨に密着し、この部より發生せるものゝ如くである。肺、肝、腎、脾その他に轉移竈は認められ

ない。この腫瘍表層の白色透明部の一片を3頭の家兎の皮下に移植したが、移植は成功しなかつた。

第3表

照射部位の變化	實驗日數	總レ線量	照射回數
脱毛	56日	8,200r	41回
皮膚肥厚	75日	11,200r	56回
潰瘍形成	159日	25,400r	127回
痂皮形成	173日	27,800r	139回
潰瘍形成	180日	28,600r	143回
痂皮形成	183日	29,200r	146回
	209日	34,000r	170回
羸瘦のため210日より216日迄照射休止(4回)			
	230日	36,000r	180回
羸瘦のため231日より245日迄照射休止(13回)			
	263日	38,600r	193回
食慾不振により264日より301日迄照射休止(33回)			
潰瘍は癒痕治癒	324日	42,000r	210回
衰弱により325日より329日迄照射休止(15回)			
右後肢跛行	338日	43,400r	217回
跛行し衰弱著しきため339日より368日迄照射休止(26回)			
	385日	46,400r	232回
羸瘦、跛行更に高度となり386日より415日迄照射休止(25回)			
	420日	47,400r	237回
衰弱のため421日より451日迄照射休止(26回)			
右後肢跛行著明	488日	53,800r	269回
照射を中止す			
死亡	513日	53,800r	269回

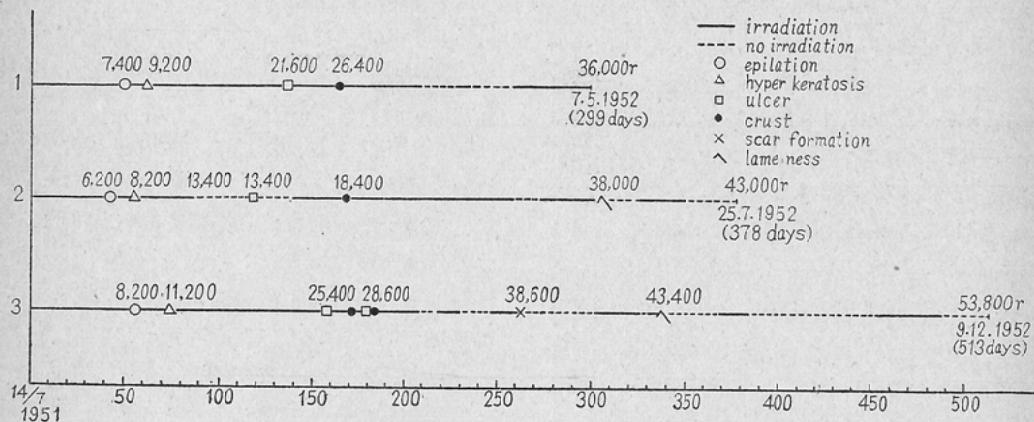
尚腫瘍部のレ線寫眞を撮るに腫瘍に一致して濃厚なる邊縁不明瞭なる雲状の陰影あり、石灰沈着の著しいものと推察された(第5圖参照)。

組織學的所見

腫瘍の中心部は甚しき骨梁の増加並びに纖維性の骨髓形成を伴う。所謂骨腫の像を呈しているが周邊部にては骨髓の形成は認められず圓形、橢圓形乃至痩せたクロマチンの多い核を有する細胞が周圍筋肉組織の間に浸潤性に増殖している。而もこれ等の細胞は非常に密に並び、それ等の間の基質は硝子様透明化、更に石灰沈着を起している。

周囲筋肉組織は横紋消失し、前述の腫瘍の組織に置きかえられている像が見られる。

組織學的にこの腫瘍は骨形成肉腫であつた（第6圖参照）。



以上3例の照射部の皮膚の變化を比較考察すると、脱毛を来たすには7,000r前後、角化肥厚が著明になるには9,500r前後のレ線量が照射されて居る。更に潰瘍を形成するには平均20,000rを要しているが、第2号は13,400rにて既にレ線潰瘍を形成した。この家兎は脱毛も他の2頭に比して早期であり、角化肥厚もまた然りであつた。第3号家兎は脱毛も角化肥厚も、他の2例より遅れて居り、潰瘍形成にも長期間を要している。更にまた肉腫発生が照射側の後肢跛行の以前にあるものと考えると、肉腫の発生も皮膚の変化と関係があり脱毛の早いものは、皮膚の角化肥厚も、潰瘍の形成も、更に肉腫の発生も早いということになる。

この骨肉腫が何れ位のレ線量にて発生したかは我々の最も知り度いところであり、実験中も適宜に照射部位の切片を探り検鏡したが、當初の実験目的がレ線皮膚癌を作ることにあつて、骨肉腫の

発生は豫期せざる結果であつたので、この発生時期を捕え得なかつたのは残念であつた。然し何れにしてもレ線照射を連續的に行つて、時には家兎の生命の延長を計るため、時として照射を休止したとは言え、レ線潰瘍が瘢痕治癒し、皮膚癌の形成には至らず、骨肉腫の発生を2例に認めたことは我等にとつて意外ではあつた。惟うに家兎の耳翼は實驗的に扁平上皮癌が出来やすく、軀幹は發生し難いのかもわからない。

血液所見を見るに全経過の中3回又は4回空腹時に採血して検査したが、赤血球、白血球共に20,000~30,000r照射せる時期に減少している。赤血球は更に照射を加えるに拘らす3例共に回復

第 4 表

家兎	採血	實 驗 日	總 線 量	赤血球 10^4	Hb %	白血球	血小板 10^4	淋 巴 球		單核球	偏 酸 好 性	酸 好 性	鹽基好性
								大	小				
1 號	1	81	12,000	539	90	5,200		3	42	4	48	0	3
	2	197	31,200	379	80	2,100	43	5	53	5	33	2	2
	3	244	33,800	480	70	3,600	56	2	38	4	51	1	4
2 號	1	81	12,000	520	82	5,400		2	39	5	48	2	4
	2	197	22,200	402	71	3,600	35	4	49	4	38	1	4
	3	244	30,200	580	67	5,500		1	37	8	52	1	1
	4	307	38,000	525	65	7,300	43	3	51	5	38	0	3
3 號	1	81	12,000	489	69	5,800		3	48	4	41	0	4
	2	197	31,400	350	70	4,200	32	4	42	5	43	1	5
	3	244	36,000	470	60	2,300		2	47	6	42	1	2
	4	472	50,800	560	60	2,800		1	53	2	40	0	4

の傾向があつた。白血球は照射レ線量の増加とともに減少して行くが、2号家兎にては寧ろ末期に於いて増加の傾向が認められる。血色素は何れも減少している。偽酸好性は一時僅かに減少するものゝ様であり、淋巴球は稍々増加する傾向がある。血小板は著明に増加している。

総 括

人體に治療の目的にてレ線を照射して悪性腫瘍の発生を見た報告は尠くない。皮膚にあつては尋常性狼瘡に頻回レ線を照射して皮膚癌の発生を見たものが特に多く最近には Povl Hjorth¹¹⁾の報告(21例中15例はレ線により、6例はラヂウムによる)がある。又骨肉腫の発生に關しては Hellner¹²⁾, Jaruslawsky, Willy¹³⁾, Kreibig¹⁴⁾, 深山¹⁵⁾等の報告がある。

家兎による實驗では Lüdin¹⁶⁾, Gambarow¹⁷⁾あり、何れも脛骨に長期に涉り分割照射して骨肉腫の発生を認めている。我國にては樺林¹⁸⁾のそれが唯一のものである。これ等の照射方法と發生迄の期間を比較すると200rを5日又は7日の間隔にて照射し、Lüdinは6.5カ月(8,000r), Gambarowは33カ月(16,000r), 樺林は350日(10,000r)にて肉腫の発生を認めている。

樺林は肉腫の発生率は必ずしも、レ線總量の多寡にのみ關係せず、25,000r乃至30,000rの大量に及びしものに於いても腫瘍の発生を見なかつたと述べている。

これ等の例を比較すると我等の場合には照射レ線總量は多く、約3倍又はそれ以上の大量に達している。又、骨肉腫発生に至る迄の期間は306日(38,000r), 338日(43,400r)より短い以前と想像され、樺林の8~12カ月に近い。Lüdinは6.5カ月、Gambarowは33カ月となつてゐる。

斯の如き少數の實驗結果よりレ線量と發癌期間との關係を論することは無理であるが、大量を照射したからと言つて、それだけ早く肉腫が発生するものではないと言えよう。

Brues¹⁹⁾によればマウスとラツテにて骨腫瘍形成には160日、消化器、皮膚、皮下の發癌には200日以上を要している。放射性の Yttrium⁹⁰ Phosp-

hate の皮下注射により50μc にて250日の潜伏期を要したが、この20倍の量を與えても同様であつて量を増加しても、それだけ潜伏期は短縮して居らない事を示している。

以上實驗結果を總括すれば、

1. 生後4カ月の白色家兎の腰部にレ線を1週6回連續照射して、その2例に照射部直下の腸骨に骨肉腫の發生を認めた。

2. 1例は實驗378日、レ線總量43,000rであり他の1例は實驗513日、レ線總量53,800rであつた。組織學的に前者は多形細胞骨軟骨肉腫、後者は骨形成肉腫であつた。

3. 骨肉腫の發生時期は明かではないが、一つは實驗306日(38,000r)、他は實驗338日(43,400r)より以前に發生して居たものと考えられる。

4. 照射部位の皮膚は7,000r前後にて脱毛し、9,500r前後にて皮膚の角化肥厚が見られ、更に潰瘍の形成には20,000rを要した。然しこれ等の皮膚の變化は更に照射を重ねるに従い、惡性化することなく、羸瘦、貧血等により照射を繼續したが潰瘍は癒瘍治癒した。そして照射部直下の腸骨に肉腫の發生を見たのである。

5. 局所照射ではあるが、血液像にも變化が見られ、赤血球、白血球の減少、偽酸好性白血球の輕度の減少、淋巴球の増加を認められた。

主なる文獻

- 1) Hieger: Amer. J. Can. 28, 1936, 522-529. —2) 卒田: 癌, 37, 1943, 298-300. —3) 吉田: 吉田肉腫. —4) Schürch: Zeit. f. Krebsforsch. 33, 1931. —5) Stöel: Zeit. f. Krebsforsch. 26, 1928. —6) Domagh: Zeit. f. Krebsforsch. 29, 1929. —7) Sedgwick: Zeit. f. Krebsforsch. 38, 1933, 21. —8) 藤岡: 癌, 44, 1953. —9) 金田: 日本醫學會誌, 12, 1952, 45-51. —10) 金田, 松澤: 日本醫學會誌, 13, 1953. —11) Hjorth: Acta radiolog. 38, 1952, 323-337. —12) Hellner: M. m. W. 1, 1937, 980. —13) Jaruslawsky, Willy: Zbl. Chir. 915. —14) Kreibig: Zbl. Chir. 1931, 1897. —15) 深山: 東京醫學會誌, 27, 1. —16) Lüdin: Acta radiolog. 15, 1934. —17) Gambarow: J. de Radiol. 22, 177. —18) 樺林: 日本醫學會誌, 4, 1943, 742-752. —19) Brues: Advances in biological and Medical Physics. 1951, Vol. II 171-189.