



Title	時間的分割照射による篩照射法の検討
Author(s)	吉川, 純弘
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1968, 28(9), p. 1211-1221
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17807
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

特別掲載

時間的分割照射による篩照射法の検討

京都府立医科大学放射線医学教室（指導 金田 弘教授）

吉 川 純 弘

（昭和43年9月30日受付）

Studies on LD50/30 of Mice by Sieve Irradiation Given in 1—16 Equal Fractions

Sumihiro Kickawa

Department of Radiology (Director: Prof. H. Kaneda)

Kyoto Prefectural University of Medicine

Kawaramachi-Hirokoji, Kamikyo-ku, Kyoto-602, Japan

It is well proved that the sieve effect is proportional to the inhomogeneity quotient (IQ) and has negative correlation with the size of radiation field, however, the most published data are based on single exposure studies and it is obscure how the dose fractions influence on the sieve effect.

In this paper, a relationship between biological sieve effect ratio (BSER) and number of fractions (1, 2, 4, 8 and 16) was studied by evaluating the LD50/30 of the mouse after whole body x-irradiation with or without a sieve.

1239 male mice of ddYF strain (8 weeks old and 25 ± 3 g in body weight) were used in this series of experiment. Toshiba KXC-18 type x-ray unit was operated at 200KV, 25 mA. H.V.L. was 0.8 mm Cu and FSD was 40 cm. Dose rate in 1 cm depth was 155 rads/min. without a sieve and 65 rads/min. with a sieve. The sieve was made of a sheet of lead 2 mm thick with open circles of 3 mm in diameter. The open area ratio was 40% and IQ in 1 cm depth was 4.0.

The LD50/30 by conventional homogenous irradiation given in the number of fractions of 1, 2, 4, 8 and 16 were 626, 772, 835, 990 and 1344 rads, and those by sieve irradiation given in the same number of fractions were 749, 907, 992, 1168 and 1514 rads, respectively.

These values were well coincided with the theoretical data calculated by a multi-target formula assuming that LD50/30 is resulted in the bone marrow death of the animals and bone marrow cells have the radiosensitivity reported by Till and McCulloch.

The BSER, i.e. the ratio of LD50/30 by the irradiation through a sieve versus LD50/30 by the conventional method, for each fractionated irradiation of 1, 2, 4, 8 and 16 were 1.196, 1.175, 1.188, 1.180 and 1.126, respectively. They did not differ significantly. Therefore, it would be considered that the sieve effect remains throughout the fractionated irradiation.

緒 言

篩を通して放射線を照射する篩照射法は空間的分割照射法ともいうことができる。このように空間的に分割することによつて生起される生体の反

応は、これと物理的に同線量を均等に照射する普通照射法によつて照射した場合と比較すると、はるかに軽度である。このことは、臨床的には1950年 Marks¹⁾ が、当時の慣用X線をもちいた場合

の人体皮膚の耐線量が普通照射法では4,000Rが限界であつたのにたいして、篩照射法によれば20,000Rの大量を照射できると発表して以来、多くの経験的事実によつて実証されている。また、全身照射をおこなつた小動物による実験でも致死率の低下があらにされ、すでに多数の報告がみられる⁹⁾¹⁴⁾¹⁸⁾²²⁾²³⁾。また、これと平行して篩照射法に関する基礎的な研究も多角的におこなわれ、その結果、このような篩照射法のもつ生物学的特異性は、篩の個々の開放部の面積が小さいことに起因する、いわゆる照射野因子と、線量の空間的分割による不均等性によるものであることがあらかとなつた。しかし、篩照射法の臨床的応用に際しては、時間的分割をおこなうので、各分割照射ごとに、つねに篩の開放部が一致しているか否かの問題があり、たとえ、表面的に開放部の一致がみられた場合でも、照射ごとの線束の角度の変化は避けられない。したがつて、不均等度が篩照射法の効果を左右する大きな因子の一つであるとしても、多数回の分割照射をかさねた場合には、全体として得られた線量分布は、必ずしも不均等となつていないであろうと推測されるし、ファントムによる実験でも、このことがあらかとなつている。

篩照射法に関する今までの多くの実験が1回照射によるものであつて、そこには不均等度の問題があらかに包含されているが、臨床の実際はこれとは全く異なり、多数回の分割によるものである。1回照射により生起された篩照射法の生物学的效果は、多数回の分割をくわえることによつて、どのように変つた反応を示していくか、いまだ知られていない。

この研究の目的は、この生物学的效果が多数回の分割照射の場合、どの程度にまで認められるかを知ることにある。これは、時間的分割照射の問題とも関係があり、篩照射法の基礎的研究として欠くことができない課題であると考えられる。著者はマウスのLD 50/30を示標とし、分割照射による篩効果の変化を実験的に検討した。

実験方法

実験動物

生後4週のddYF系雄性マウスを船橋農場より購入し、8~10匹を一群としてステンレス製ケージに入れ、4週間飼育したのち、体重が25±3gになつたもののみを使用した。飼育中および実験中のマウスはすべて一定の動物舎に入れ、その室温を23±2°Cに保つた。マウスには船橋農場製マウスラッテ用固形飼料と水とを自由にあたえた。

マウスの性別による致死反応の差からくるLD 50/30の誤差をのぞくため、雄性のマウスのみを使用した。本実験にもちいたマウスは総計1239匹である。

これら一連の実験は、昭和41年9月から、昭和43年2月までの18カ月間にわたつておこなつたものである。これに先だつて1年間、基礎実験をおこなつた結果、夏期には、照射中、照射円筒内にマウスを長時間固定すると衰弱がはなはだしいことが判明したため、6、7、8月には実験をおこなつていない。また、生後6週未満、体重が20g以下のマウスは、偽照射により、体重が激減するものがかなり存在し、また長期の分割照射では、偽照射にかかわらず死亡するものがあるため、ほとんど影響の認められなかつた生後8週で、体重が25g前後の成熟したマウスをもちいて実験をおこなつた。

照射方法と条件

篩照射法をおこなうため、照射中のマウスの体動を許すわけにはいかないこと、および分割回数が増加すると連日麻酔剤を使用しては、正しいLD 50/30が求められない危険性があるため、中塚¹⁴⁾がもちいたと同じ方法で、内径26mm、長さ90mmの亚克力樹脂円筒内にマウスを固定して照射した。照射中はこの照射円筒の周囲および下部を、側方および背方散乱を一定にするために、空気孔をのぞいてパラフィンブロックでかこんだ。照射はすべて室温、平圧および空気中でおこなつた。

線源はX線を使用した。X線発生装置は東芝KXC-18型深部治療装置をもちい、200KV、25mA、濾過板は0.3mmCu + 0.5mmAlを使用、半価層は0.8mmCuであつた。管球焦点と照射円筒表面間は40cm、照射野は10×15cmとし、周辺部における線量率低下をさけるため、中心部の9

×12cmの範囲内で照射した。線量率は島津線量計で測定し、マウス中心部と考えられる1cm深部では、均等照射法で155rads/min、篩照射法では平均65rads/minであつた。照射線量の算定にはこの1cm深部の線量をもちいた。篩照射法の平均線量は Schröck-Vieter¹⁹⁾ の計算式による値とよく一致した。

篩

篩板は2mm厚の鉛製で、個々の開放部は直径3mmの円で、柵形に配列している。面積比は開放部が全体の40%にあたるよう製作した。採用した照射条件による1cm深部の不均等度は4.0である。

分割照射法

1, 2, 4, 8, 16回の5つの異なつた分割回数につき、均等照射法ならびに篩照射法によるおのおのLD 50/30を測定した。

この実験の主目的が、各分割照射における生物学的篩効果比をもとめることにあるため、同じ分割回数の均等照射法と篩照射法とは同時に実験をおこなつた。

分割照射をおこなうにあつて、各照射ごとに篩の開放部を一致せしめることは不可能であるので、この実験では照射ごとの開放部は一致していない。

分割照射はすべて連日均等分割でおこない、照

射間隔は24時間で、誤差は1時間以内である。

LD 50/30 算出法および生物学的篩効果比

それぞれ、98~144匹のマウスを等比にとつた4または5の照射線量群に、ほぼ、2:3:3:2もしくは2:3:4:3:2の比率で任意に配分し、X線全身照射をおこなつた。照射終了の翌日から30日間、連日マウスの生死を確認し、30日後の死亡率からプロビット法をもちいてLD 50/30を算出した。

均等照射法によるLD 50/30にたいする篩照射法のLD 50/30の比を、生物学的篩効果比 (Biological Sieve Effect Ratio-BSER) とし、これを各分割照射ごとに求めて検討した。

実験結果

1) 1回照射

均等照射法:

等比にとつた449, 539, 645, 774, 929 radsの5照射群に、合計136匹のマウスをそれぞれ、19, 36, 39, 24, 18匹ずつ配分、照射した。929 rads 照射群では、照射終了後3~7日間でほとんどのマウスが死亡するが、他の4群では、4日以内に死亡したものはなく、大部分の死亡が5~20日間に認められた。おのおの30日後の死亡率は10.5, 33.3, 48.7, 75.0および94.4%であつた。これらの死亡率よりプロビット法をもちいて

Fig. 1 Probit and mortality rate as a function of dose for several fractions

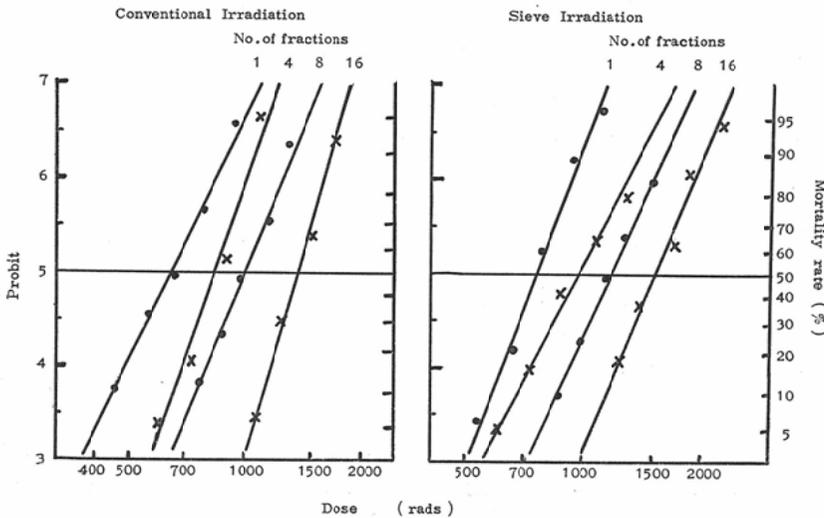


Table 1 Experimental design and results

No. of Fractions	Conventional Irradiation					Sieve Irradiation				
	Group	Dose rads	No. of mice	No. of death	Mortality %	Group	Dose rads	No. of mice	No. of death	Mortality %
1	1	449	19	2	10.5	1	539	18	1	5.6
	2	539	36	12	33.3	2	645	32	7	21.9
	3	645	39	19	48.7	3	774	35	21	60.0
	4	774	24	18	75.0	4	929	27	24	88.9
	5	929	18	17	94.4	5	1115	27	26	96.3
2	1	588	20	1	5.0	1	686	20	1	5.0
	2	706	30	9	30.0	2	823	30	10	33.3
	3	847	28	20	71.4	3	988	29	18	62.1
	4	1016	20	19	95.0	4	1186	20	19	95.0
4	1	612	20	1	5.0	1	612	20	1	5.0
	2	735	30	5	16.7	2	735	30	4	13.3
	3	882	30	17	56.7	3	882	30	12	40.0
	4	1058	20	19	95.0	4	1058	41	26	63.4
						5	1270	23	18	78.3
8	1	750	10	1	10.0	1	853	20	2	10.0
	2	853	20	5	25.0	2	980	42	10	23.8
	3	980	45	21	46.7	3	1127	31	15	48.4
	4	1127	32	22	68.8	4	1297	31	20	64.5
	5	1297	22	20	90.9	5	1491	12	10	83.3
16	1	1072	16	1	6.3	1	1236	17	3	17.6
	2	1236	36	10	27.8	2	1421	27	10	37.0
	3	1421	36	23	64.7	3	1635	45	28	62.2
	4	1635	36	33	91.7	4	1880	27	23	85.2
						5	2162	18	17	94.4

Table 2 LD50/30 over various number of fractions and biological sieve effect ratio (BSER)

No. of Fractions	Conventional Irradiation		Sieve Irradiation		BSER (range)
	No. of mice No. of groups	LD50/30 (range)	No. of mice No. of groups	LD50/30 (range)	
1	136/5	626 (606— 649)	139/5	749 (729— 770)	1.196 (1.271— 1.123)
2	98/4	772 (753— 792)	99/4	907 (883— 932)	1.175 (1.238— 1.115)
4	100/4	835 (812— 858)	144/5	992 (952—1034)	1.188 (1.273— 1.110)
8	129/5	990 (963—1016)	136/5	1168 (1133—1204)	1.180 (1.250— 1.115)
16	124/4	1344 (1318—1370)	134/5	1514 (1472—1561)	1.126 (1.184— 1.074)

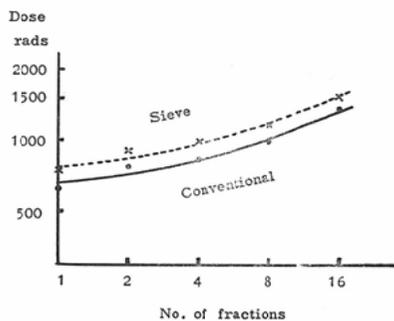
LD 50/30を推定すると 626 (606—649) rads と
なる。

篩照射法：

539, 645, 774, 929, 1115 rads の 5 照射
群に合計 139匹のマウスを, それぞれ, 18, 32,

35, 27, 27匹ずつ配分して照射した. 均等照射法
と同じように 1115 rads 照射群では, 3~7 日間
にほとんどのマウスが死亡したが, 他の 4 群では
4 日以内の死亡はなく, 大部分の死亡が 5~20 日
間に認められた. 30日後の死亡率は, おのおの,

Fig. 2 LD50/30 as equal daily doses over various number of fractions



5.6, 21.9, 60.0, 88.9および96.3%となつた。これよりLD 50/30を推定すると749 (729—770) radsとなる。

均等照射法と篩照射法とのLD 50/30の比より、1回照射の生物学的篩効果比は1.196 (1.271—1.123)となつた。

2) 2回分割照射

均等照射法：

588, 706, 847, 1016 rads の4照射群をとり、1回照射量は、おのおの、294, 353, 423.5, 503 rads で照射間隔は24時間である。合計98匹のマウスを20, 30, 28, 20匹ずつ配分し照射した。照射終了翌日より30日後の死亡率はそれぞれ、5.0, 30.0, 71.4, 95.0%であつた。これよりLD 50/30は772 (753—792) radsとなる。

篩照射法：

686, 823, 988, 1186 rads の4照射群をとり、99匹のマウスを、20, 30, 29, 20匹ずつ配分し、1日量、おのおの343, 411.5, 494, 593 radsを24時間間隔で2回照射した。照射終了翌日より30日後の死亡率は、それぞれ、5.0, 33.3, 62.1, 95.5%であつた。LD 50/30は907 (883—932) radsと推定される。

これらより、2回分割照射による生物学的篩効果比は1.175 (1.238—1.115)である。

3) 4回分割照射：

均等照射法

612, 735, 882, 1058 rads 照射の4群をとり、合計100匹のマウスを20, 30, 30, 20匹と配分し、それぞれの照射量の $\frac{1}{4}$ を1日量として、

24時間間隔で4回照射した。照射終了翌日より30日後のマウスの死亡率は、おのおの5.0, 16.7, 56.7, 95.0%であつた。これらの値よりLD 50/30を推定すると835 (812—858) radsとなる。

篩照射法

612, 735, 882, 1058, 1270 rads 照射の5群をとり、合計144匹のマウスを、それぞれ20, 30, 30, 41, 23匹と配分し、均等に分割した $\frac{1}{4}$ の線量を24時間間隔で4回照射した。照射終了翌日より30日後の死亡率は、おのおの、5.0, 13.3, 40.0, 63.4, 78.3%であつた。LD 50/30の値は992 (952—1034) radsと推定される。

これらのLD 50/30の値より、生物学的篩効果比は1.188 (1.273—1.110)となつた。

4) 8回分割照射：

均等照射法

750, 853, 980, 1127, 1297 rads 照射の5群をとり、合計129匹のマウスを、それぞれ10, 20, 45, 32, 22匹配分、1日量として $\frac{1}{8}$ の線量を24時間間隔8回照射した。照射期間中に死亡したマウスはなく、照射終了翌日より30日後の死亡率は、おのおの10.0, 25.0, 46.7, 68.8, 90.9%であつた。これより、LD 50/30を推定すると990 (963—1016) radsとなつた。

篩照射法

853, 980, 1127, 1297, 1491 rads 照射の5群をとり、合計136匹のマウスを、それぞれ、20, 42, 31, 31, 12匹配分し、1日量として $\frac{1}{8}$ の線量を24時間間隔で8回照射した。均等照射法と同じく照射期間中に死亡したマウスはいない。照射終了翌日より30日後の死亡率は、おのおの10.0, 23.8, 48.4, 64.5, 83.3%であつた。これらの値からLD 50/30は1168 (1133—1204) radsと推定される。

以上のLD 50/30より、8回分割照射における生物学的篩効果比は1.180 (1.250—1.115)である。

5) 16回分割照射：

均等照射法

1072, 1236, 1421, 1635 rads 照射の4群に、合計124匹のマウスを、それぞれ、16, 36, 36,

36匹ずつ配分し、1日量として $\frac{1}{16}$ の線量を24時間間隔で16回照射した。1635 rads 照射群では照射期間中、数匹のマウスが死亡したが、これらは照射終了後30日間に死亡したマウスと同じに扱った。照射終了翌日より30日後の死亡率は、おのおの、6.3, 27.8, 64.7, 91.7%であった。これよりLD 50/30は1344 (1318—1370) radsと推定される。

篩照射法

1236, 1421, 1635, 1880, 2162 rads 照射の5群をとり、合計134匹のマウスを、それぞれ、17, 27, 45, 27, 18匹ずつ配分し、1日量として、 $\frac{1}{16}$ の線量を24時間間隔で16回照射した。1880 rads 照射群では数匹、2162 rads 照射群では約 $\frac{1}{3}$ が照射期間中に死亡したが、これも照射終了後30日間に死亡したものと同様に扱ってLD 50/30を推定した。照射終了翌日より30日後の死亡率は、おのおの、17.6, 37.0, 62.2, 85.2, 94.4%となった。これよりLD 50/30は1514 (1472—1561) radsと推定される。

以上の結果より、16回分割照射による生物学的篩効果比は1.126 (1.184—1.074)と推定した。

表1および表2にこれらの結果を示した。死亡率とプロビットとの関係を、1, 4, 8, 16回分割照射について図1に、均等照射法は左側、篩照射法は右側に図示した。

LD 50/30と分割回数との関係を、両対数グラフ上に、横軸に分割回数、縦軸に線量、すなわちLD 50/30の値をとつて描くと、図2に示すごとく、分割回数がすすむにつれて、わずかに上方に向う曲線を描く。篩照射法と均等照射法とでは、LD 50/30の値は、つねに前者の方が高い。生物学的篩効果比は、1回照射で1.196ともつとも高い値を示すが、8回分割照射でも1.180であり、1回照射より8回分割照射までの間ではまったく有意差はない。16回分割照射では1.126となり、やや低値を示したが、8回分割照射までのいずれの値とも有意差は認められなかつた。したがって両対数グラフ上に描いた線量—分割回数の関係は、両照射法において、ほとんど平行な曲線となつた。すなわち、生物学的篩効果比は、分割回数

がふえてもかわりなく存在すると考えられる。

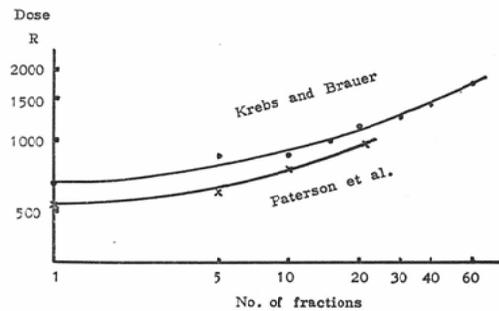
以上の結果より、次の3つがいえる。

- 1) 生物学的篩効果比は1.18前後である。
- 2) この篩効果比は1回照射より16回分割照射までほとんど差がなく、分割回数を多くしても変化がみられない。
- 3) 線量—分割回数の関係は、両対数グラフ上に次第に上昇する上向きの曲線として描くことができる。

考 按

X線全身照射によるマウスのLD 50/30と照射回数との関係は、1952年、Paterson et al.¹⁵⁾が1回照射および5, 10, 21回の連日均等分割により、また1965年にはKrebs and Brauer⁷⁾が、60回におよぶ連日均等分割照射をおこなつて検討している。両者のえた結果を、両対数グラフ上に横軸に照射回数を縦軸にLD 50/30の値をとつて描くと、照射回数がふえるにしたがつて、次第に上方に向う曲線を描き、著者のえた結果と同じ傾向を示している(図3)。この関係は、臨床的に時間因子としてしられる、両対数グラフ上の直線関係ではなく、Multi-target theoryによつて理論的に描かれる線量分割回数の曲線と一致する。

Fig. 3 Published data on LD 50/30 of mice over various number of fractions



また、この実験で1, 2, 4, 8, 16回分割照射における生物学的篩効果比が、1.18前後で、いずれにおいても有意差なく、ほぼ一定であるという結果がえられたことは興味深い。これは、多数回の分割照射においても篩効果が生きていることを意味している。

生物学的篩効果比は報告者によつて異なる。この値を左右する因子としては、篩照射法を規定する照射野因子、面積比および不均等度があげられ、他に照射線源のエネルギー、マウスの成熟度などが関係すると考えられる。

照射野因子については、Kreiales et al. (1954)⁸⁾ が X 線全身照射によるラットの生存率で、Joyet und Hohl (1955)⁹⁾ は人体皮膚の耐線量を指標に近藤 (1956, 1957)⁵⁾⁶⁾、金田、奥 (1959)⁴⁾ は家兎耳介に X 線照射をおこない検討している。いずれにおいても、照射野が小さくなるにしたがい、同一線量を照射しても障害が軽度となることを証明している。すなわち、篩照射法では開放部が小さいほど生物学的篩効果比は高い値を示す。

面積比は、被覆部をふくめた全照射野にたいする開放部の占める割合を表わす値であつて、これについては Barth (1957)¹⁾、Rausch (1962)¹⁷⁾ 山村 (1968)²⁸⁾ らの研究があり、面積比が小さいほど、障害の度合が少ないと報告している。すなわち、生物学的篩効果は面積比が小さいほど高い値を示す。

また、不均等度とは、篩照射法による空間分割がどの程度におこなわれているかを示す指標であつて、ある値以下では分割による生物学的効果はほとんどなく、逆に不均等度が高いほど、効果が大きいであろうことは推測にかたくない。

Markus und Mentung (1952)¹³⁾ はこの関係について検討し、不均等度が 2 以下になると、もはや篩照射の効果はみとめられないという。

中塚 (1966)¹⁴⁾ は、200KV の X 線でマウスをもちい、パラフィンファントームをつかつて、不均等度 6.8 の 0 cm 深部、2.2 の 5 cm 深部および 1.8 の 10 cm 深部における均等照射と篩照射との LD 50/30 を求め、その生物学的篩効果比が、それぞれ 1.27, 1.19, 1.11 と減少していくことを報告している。また、⁶⁰Co の γ 線でモルモットをもちい、不均等度 7.8 の 0.5 cm 深部、4.5 の 5 cm 深部および 3.5 の 10 cm 深部における均等照射と篩照射との LD 50/30 を求め、その比は、それぞれ 1.38, 1.24, 1.19 となり、前実験と同様に不均等度が小さくなるにしたがい、篩効果もまた低下する傾向を

みとめ、不均等度 2 以下では篩照射の効果がないとのべている。また、同様の結果は山田 (1968)²²⁾ によつてえられており、種々の材質の篩板をつかつて、1 cm 深部で不均等度が 2.0, 2.6 および 3.7 の状態をつくり、中塚と同じ方法によつて生物学的篩効果比を求め、おのおの 1.05, 1.18, 1.51 と不均等度が高いほど効果が高くなることを示した。

生物学的篩効果比を算出した報告は、前述の中塚、山田のほか、日下、島崎 (1958)⁹⁾ は開放部直径 2 mm、面積比 40% の篩をもちいて、マウスに X 線を全身一時照射し、30 日後の生存率を均等照射法による生存率と比較して、生物学的篩効果比は 1.275 であると示した。

Lane et al. (1960)¹⁰⁾ は、開放部直径 6.35 mm、面積比 40% の篩をもちいて、マウスに ⁶⁰Co γ 線を全身一時照射し、LD 50/30 を求め、篩照射法で 996R、均等照射法で 775R となり、生物学的篩効果比は約 1.3 であると報告している。

Urano et al. (1968)²¹⁾ は、エールリッヒ腹水癌をマウスの大腿部に移植し、開放部直径 2 mm、面積比 50% の篩をもちいて X 線を一時照射し生物学的篩効果を、エールリッヒ腹水癌と皮膚とについて求め、前者では 1.23、後者では 1.8 以上と報告している。

著者のえた生物学的篩効果比は、前述の報告者の値にくらべるとやや低値である。これは以上のべてきた篩照射法の条件のほかに、25 g 前後の成熟したマウスを使用したことも一因であろうと思われる。著者が 18 g 前後のマウスおよび 21 g 前後のマウスをもちいておこなつた 1 回照射の実験では、生物学的篩効果比は 1.35 および 1.28 であつた。

マウスに X 線全身照射をおこなうと、大線量照射では、普通 4 日以内に小腸の上皮細胞障害による急性死がみとめられる。しかし、LD 50/30 領域の線量照射では、4 日以内に死亡するマウスはみられず、5~20 日間に死亡するものが大部分である。これらは骨髓細胞の障害による死と考えられている。著者の実験でも、1 回照射の LD 50/30 にちかい線量照射群では、均等照射法、篩照射法

ともに4日以内に死亡したマウスはいない。ほとんどが5~20日間の死亡であり、骨髄死と考えられる。

哺乳動物の細胞の放射線にたいする反応は、1956年 Puck and Marcus¹⁶⁾ が HeLa cell の単細胞培養をもちいて研究し、multi-target theory によりこれを説明した。すなわち、extrapolation number が m 、37%線量が $D_{0.37}$ である細胞に、 D rads 照射したとき、その細胞の生存率 S は

$$S = 1 - \left(1 - e^{-\frac{D}{D_{0.37}}}\right)^m$$

であらわされるといふものである。これは、線量と対数目盛にとつた生存率との間には、低線量領域で shoulder をもつ直線関係があることをあらわす。

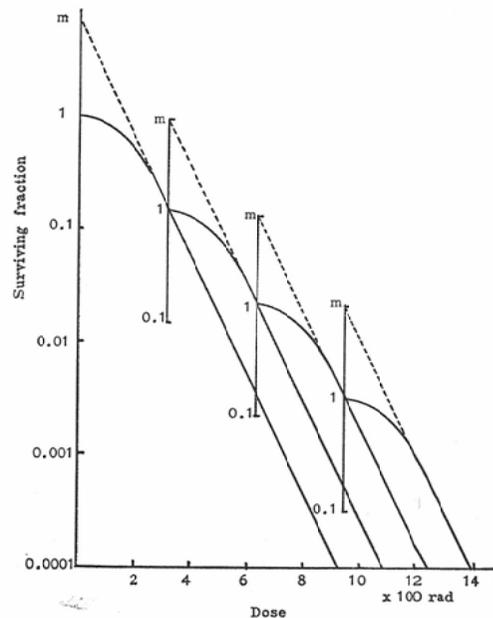
Till and McCulloch (1960, 1961)¹²⁾²⁰⁾ は、spleen colony 法によつて、マウス骨髄細胞の X 線および ⁶⁰Co γ 線による致死反応も、multi-target theory によるものであることを明らかにした。さらに、X 線照射では、マウス骨髄細胞の放射線感受性は extrapolation number は 2、37%線量は 105 rads であらわせると報告している。彼らは C57 BL、C3H および AKN の 3 系のマウスにより、マウス骨髄細胞の系による放射線感受性のちがいを検討し、その差はわずかで実験誤差範囲内であるとのべている。

いま、LD 50/30 が、主としてマウス骨髄細胞の放射線感受性によつてきまり、また、この実験に使用した ddYF マウスの骨髄細胞も、Till and McCulloch の報告した C57 BL 等のそれと同じ感受性、すなわち、extrapolation number : 2 と 37%線量 : 105 rads をもつとするならば次のことが考えられる。すなわち、著者のえた LD 50/30 に相当する 626 rads の均等 1 回照射によつて、骨髄細胞の生存率 S が一定の値に減少し、半数のマウスが死亡する。 $m=2$ 、 $D_{0.37}=105$ rads、 $D=626$ rads の 3 つの値を、前述の multi-target theory の式に代入すると、 $S=0.005$ となる。したがつて、626 rads の X 線全身照射により、ddYF マウスの骨髄細胞を 0.005 に減少させることによつて、50%のマウスを照射後30日間に死亡

せしめたと考えられる。

分割照射法における細胞の反応については、Elkind and Sutton (1959)²⁾ による chinese hamster cell の単細胞培養をもちいた報告がある。これによると、extrapolation number: m 、37%線量 $D_{0.37}$ の細胞に D rads を照射して生存率 S をえたのち、この細胞が致死障害より十分に回復してから、第二の線量を照射するとこの細胞は S を 1 として再び、同じ extrapolation number: m 、37%線量 $D_{0.37}$ をもち、同じ生存曲線を描くという。さらに、この細胞が致死障害から十分に回復したのち、第三、第四の照射をおこなつても、この関係の成り立つことを明らかにした (図4)。分割照射における24時間の間隔では、照射後次の照射までに、骨髄細胞では致死障害の回復は完全におこなわれていると考えられる。1 回照射でえたと同じ骨髄細胞の生存率を 2 回分割照射でうするためには、Elkind and Sutton の説より 699 rads の線量照射が必要となる。すなわち、multi-target theory によれば、2 回分割照射の均等照射法による LD 50/30 は 699 rads と推定される。

Fig. 4 Proposed survival fraction when fractionated doses were given after full recovery of sublethal damage

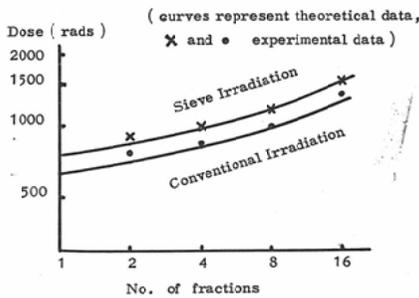


4回、8回および16回分割照射では、それぞれ、798 rads, 991 rads および 1260 rads となる(表3)。ここでえた推定値は実際にえたLD 50/30と比較的よく一致するが、2回および4回分割照射では、実測値の方がやや高値を示している(図5)。これらの推定値はマウスの死亡を骨髄死だけ

Table 3 Theoretical LD 50/30 over various number of fractions: Each values were estimated by multi-target formula as an extrapolation number of 2 and D_0 of 105 rads for conventional irradiation and of 126 rads for the sieve method.

No. of Fractions	Conventional Irradiation	Sieve Irradiation
1	626 rads	749 rads
2	699 rads	836 rads
4	798 rads	958 rads
8	991 rads	1189 rads
16	1260 rads	1512 rads

Fig. 5 Theoretical data and experimental data on LD50/30



と考えて、他の因子は全く考慮に入れていない。実際には、マウスの全身にX線を照射する操作がたび重なると、骨髄細胞の障害以外にも少なからずマウスを衰弱させる要素があると考えられ、推定値は実測値よりも高値を示しても不思議ではない。Till and McCulloch の報告した D_0 は 105 ± 24 rads とかなりの標準偏差をもつこと、この実験が実験方法にのべたごとく、おのおのの分割照射が同時におこなわれたものでないこと、および、分割照射における24時間の間隔は、この間に致死下障害から細胞が回復するのみならず、さらに回復した細胞では有糸分裂がおり細胞数が計

算値よりも増加していることもありうるなどの原因が考えられるであろう。

篩照射法によれば、均等照射法にくらべて分割回数が増えても、LD 50/30はつねに高値を示す。この原因を multi-target theory によつて考えるならば、篩照射法と均等照射法とでは、骨髄細胞の放射線感受性、すなわち、extrapolation number あるいは37%線量が異なるか、または、篩照射法で均等照射法と同じマウスの死亡率をうるためには、より多くの骨髄細胞を死にいたらしめる必要があるのかのいずれかであろう。ここで、骨髄細胞の状態を考えてみると、骨髄細胞は皮膚や筋肉の細胞のように固定したものではなく、たえず流動していると考えられる。もし、骨髄細胞がまったく固定したもので流動性がないと仮定した場合、この実験に使用した面積比40%の篩で不均等度 4.0では、LD 50/30に相当する 749 rads を照射したとき、被覆部の線量は 340 rads にすぎず、その部の骨髄細胞の生存率Sは 0.077になる。したがって、開放部も含め全体としてSは 0.046となる。また、骨髄細胞が流動し、一様に照射されているとするならば、749 rads によつて、Sは0.0016にまでさげられる。これは均等照射法にくらべ1/3にあたるひどい生存率にまでさげられることになる。いま、マウスの死ということを考えると、照射法、線量率、分割回数、線源のエネルギーなどのちがひによつて、その過程にちがひがあつても、骨髄細胞が致死の閾値以下に減少すれば、50%のマウスが死亡することには変わりはないと考えられる。したがって、篩照射法では均等照射法にくらべて、マウスの骨髄細胞のSを 0.005にまで減少せしめるには、より多くの線量を必要としたと考えるべきではないであろうか。換言すれば、篩照射法でもSが 0.005に減少すればやはり50%のマウスは死亡するであろう。このように考えると、篩照射法による高いLD 50/30は、この骨髄細胞の流動性のために骨髄細胞の放射線感受性が変つたためではないであろうか。

図2および図3のごとく、両対数グラフ上に横軸に分割回数を、縦軸にLD 50/30の値をとり、multi-target theory および Elkind and Sutton

の理論にしたがつて描かれる線量分割回数曲線のわん曲度を表わす因子は、主として extrapolation number の値である。extrapolation number が1であれば直線となり、値が増加するにしたがつて、次第にわん曲度が強くなる。図2に示すごとく、この実験においては、生物学的篩効果比が分割回数にかかわらずほぼ一定であり、均等照射法と篩照射法とによる線量分割回数曲線は平行となつた。このことは、両照射法による骨髓細胞の extrapolation number は同じ値であることを推定させる。以上の推測が正しければ、篩照射法と均等照射法とによる LD 50/30 の差は、37%線量 Do の差をおいてはないことになる。何故に Do の値がちがつてくるか、真実の究明はなかなか困難な問題であると思われるが、大胆な仮説が許されるならば次のように考えられないであろうか。骨髓細胞の流動性のゆえに、開放部内にある細胞は、照射時間中つねに開放部内に固定しているのではなく、開放部と被覆部との間を動いていると推定される。故に、均等照射法にくらべて篩照射法では細胞内の target に電離放射線の hit する確率が低下する、すなわち、みかけ上 target volume が大きくなり、ひいては37%線量の増加をもたらすのではないであろうか。

以上の仮説にたつて篩照射法による Do を推定すれば、1回照射の LD 50/30 が 749 rads で、 $m=2$, $S=0.005$ であるから、multi-target theory の式より、 $Do=126$ rads となる。この値をつかつて均等照射法でおこなつたと同様に、各分割回数における LD 50/30 を計算すると、2回分割照射では 836 rads, 4回分割照射では 958 rads, 8回分割照射では 1189 rads, 16回分割照射では 1512 rads となる(表3)。これらの値も、均等照射法の場合と同じく実測値よりも、2回および4回分割照射においてやや低値であるが、図5に示すごとく、推定値と実測値とは比較的よく一致している。

篩照射法による生物学的効果は、37%線量の増加によるものであると仮定するならば、時間的分割をくわえても、照射ごとに篩の開放部が一致していてもいなくても、照射と照射との間に致死下

障害から細胞が十分に回復していれば、照射野因子、面積比、不均等度といった篩照射法に固有の条件が一定であれば、生物学的篩効果はつねに一定でなければならないと考えられる。著者の実験では、各照射ごとの篩の開放部はまったく一致していないが、1回照射および2回、4回、8回、16回分割照射における生物学的篩効果比は1.18前後の値を示し、ほぼ一定であつたことはこの推測を裏づけるのではないであろうか。

総括および結論

生後8週、体重 25 ± 3 g の ddYF 系雄性マウスをもちいて、均等照射法と篩照射法とによる1回照射および2回、4回、8回、16回の分割照射をおこなつて、おのおのの X 線全身照射による LD 50/30 を求めた。

LD 50/30 は均等照射法では、それぞれ 626, 772, 835, 990, 1344 rads であり、篩照射法では、749, 907, 992, 1168, 1514 rads となつた。これらの値より、生物学的篩効果比は、1回照射で 1.196, 2回分割照射では 1.175, 4回分割照射では 1.188, 8回分割照射では 1.180, 16回分割照射では 1.126 となり、分割回数が変つても、生物学的篩効果比には、ほとんど差のないことが明らかになつた。また、これらの LD 50/30 の値は multi-target theory により推定した値と比較的よく一致した。

篩照射法をもちいて空間的に分割照射をおこなえば、照射野因子、面積比および不均等度によつて、照射される細胞の target に電離放射線の hit する確率が低下し、multi-target theory にいう37%線量の増加がおこり、均等照射法にくらべて、放射線による細胞の障害が軽度となるのではないかと推定した。これは時間的分割をくわえても、篩の開放部が照射ごとに一致していてもいなくても、照射と次の照射との間に細胞が致死下障害から十分に回復していれば、つねに成立すると推定できる。

References

- 1) Barth, G., Schuba, K. und Wacksman, F.: Experimentelle Untersuchungen über die Gitterbestrahlung. Strahlentherapie 103 (1957),

- 467—471.
- 2) Elkind, M. M. and Sutton, H.: X-Ray Damage and Recovery in Mammalian Cells in Culture. *Nature* 184 (1959), 1293—1295.
 - 3) Joyet, G. und Hohl, K.: Die Histologische Hautreaktion in der Tiefentherapie als Function der Feldgrösse ein Gesetz der Strahlentherapie. *Fort. Röntg.* 82 (1955), 387—400.
 - 4) 金田, 奥: 篩照射法の問題点である照射野因子について, *最新医学*, 14 (1959), 270—276.
 - 5) 近藤: 篩照射法に関する基礎的研究, 第二報, 血管の変化について, *日医放会誌*, 16 (1956), 1069—1079.
 - 6) 近藤: 篩照射法に関する基礎的研究, 第三報, 血管の変化についての長期観察, *日医放会誌*, 17 (1957), 21—29.
 - 7) Krebs, J.S. and Brauer, R.W.: Accumulation of Lethal Irradiation Doses by Fractionated Exposure to X-Rays. *Radiat. Res.* 25 (1965), 480—488.
 - 8) Kereiakes, J.G., Parr, W.H., Storer, J.B. and Krebs, A.T.: Effect of Partial Shielding by Grids on Survival of X-Irradiated Rats. *Proc. Exper. Biology and Medicine* 86 (1954), 153—156.
 - 9) 日下, 島崎: 篩照射法に関する基礎的研究 (第12報), *日医放会誌*, 18 (1958), 1419—1422.
 - 10) Lane, J. W., Mauderili, W. and Gould, D.M.: Biologic Effect of Grid Co-60 Radiation. *Amer. J. Roentogenol.* 84 (1960), 681—686.
 - 11) Marks, H.: Clinical Experience with Irradiation Through a Grid. *Radiology* 58 (1952), 338—342.
 - 12) McCulloch, E.A. and Till, J.E.: The Radiation Sensitivity of Normal Mouse Bone Marrow Cells, Determined by Quantative Marrow Transplantation into Irradiated Mice. *Radiat. Res.* 13 (1960), 115—125.
 - 13) Markus und Mentung: Internationaler Röntgenkongress für Radiologie. Kopenhagen (1952).
 - 14) 中塚: 篩照射法における不均等度と生物学的効果, *日医放会誌*, 26 (1966), 963—971.
 - 15) Paterson, E., Gilbert, C.W. and Matthews, J.: Time Intensity Factors and Whole Body Irradiation. *Brit. J. Radiol.* 25 (1952), 427—433.
 - 16) Puck, T.T. and Marcus, P.I.: Action of X-Rays on Mammalian Cells. *J. exp. Med.* 103 (1956), 653—666.
 - 17) Rausch, L.: Strahlenbiologische Untersuchungen zur Sieb- und Rasterbestrahlung. *Strahlentherapie* 119 (1962), 371—377.
 - 18) Sakka, M. and Kamata, R.: Increase in Tolerance in Mice by Field-Fractionated (Sieve) X-Irradiation. *Radiat. Res.* 9 (1958), 341—345.
 - 19) Schröck-Vieter, W.: Tiefendosistabellen für die Röntgen-Siebbestrahlung. *Strahlentherapie* 99 (1956), 452—458.
 - 20) Till, J.E. and McCulloch, E.A.: A Direct Measurement of the Radiation Sensitivity of Normal Mouse Bone Marrow Cells. *Radiat. Res.* 14 (1961), 213—222.
 - 21) Urano, M., Kaneda, H., Shimazaki, S. and Hayashi, S.: Radiation Dose-Tumor Control Assays for Irradiation Through a Sieve. *Amer. J. Roentogenol.* 102 (1968), 38—42.
 - 22) 山田: 篩照射法における不均等度の研究, *日医放会誌*, 28 (1968), 139—149.
 - 23) 山村: 面積比を異にする篩の生物学的効果比について, *京府医大誌*, 77 (1968), 129—143.