The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	時間因子の検討 ： マウス致死効果に対する分割因子の実験的研究
Author(s)	河野, 幸子
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1969, 29(1), p. 93-106
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17991
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

時間因子の検討

マウス致死効果に対する分割因子の実験的研究

徳島大学医学部放射線医学教室（主任　河村文夫教授）
河　野　幸　子

（昭和43年9月12日受付）

Studies on the Time Factors Fractionation Factors on the Lethal Effect on Mice

Sachiko Kawano
Department of Radiology, School of Medicine, Tokushima University
(Director: Prof. Fumio Kawamura)

The time factors (fractionation, sessional dose and intervals between fractions) on lethality of mice by repeated whole body irradiation were examined.

Male mice of Swiss albino strain and ddS strain were irradiated with ^{60}Co-γ ray, sessional dose 100 R to 600 R, intervals 1 to 6 days and dose rates 5 R/min and 50 R/min.

The 50% lethal dose (LD_{50}) were calculated from the daily mortality by the probit method.

1) Experiment on the fractionation factor.

Varying the number of fractions and sessional dose by the same weekly dose, the equation was

$$D/D_{100} = E_{fr}^{-0.254}$$

where D is LD_{50} in R, $E_{fr} = \bar{D}/fr$ ($\bar{D}$; average weekly dose, fr; number of fractions).

With the same weekly dose, increase in the sessional dose resulted in increase in 50% lethal dose.

2) Experiment on the sessional dose factor.

Varying the sessional dose with egual intervals between fractions, we found

$$D/D_{200} = E_{xps}^{0.409}$$

where D is LD_{50} and E_{xps} is the sessional dose (R/exposure).

When the intervals between fractions are equal, the higher the sessional dose,the smaller the lethal effect on mice in the range of 100 R to 600 R.

3) Experiment on the interval factor.

Varying the intervals between fractions with equal sessional dose, the following equation was obtained

$$D/D_{2d} = I_{nv}^{-0.710}$$

where D is LD_{50} and I_{nv} is the intervals between fractions (days), the longer the intervals, the greater the radiation effect in the range of 1 to 6 days.

癌の放射線治療では，重要な組織に癌の浸潤を認めることが多く，癌組織のみを選択的に照射することが困難な場合が多い．患者の局所及び全身の耐容量の範囲内において癌を死滅させ，治療成績を向上させるためには，空間的線量分布とともに，時間的にどのように線量の配分をするかという時間因子の問題が大切である[12)13)]．

時間因子として線量率，一回線量，分割回数，

照射間隔，照射期間及び総線量が関係している[1)2)6)7)8)12)13)].

放射線効果においては，臨床経験より，照射期間と総線量との間には時間-線量相関 time-dose relationship として$D=kT^n$（D：総線量，k：一回等価線量，T：照射期間，n：回復指数）なる関係が認められている[17)]．この関係は癌の治療線量，皮膚反応などにおいて広く成立し，マウスの致死効果についてもこの関係は成立する[13)].

臨床的に求められた時間-線量相関は，毎日照射或いは週5日乃至6日照射の結果から求められたものであるが，分割，一回線量，照射間隔の夫々を変化させた報告は少い．

本報告においては，ddS系及びSwiss albino系マウスの ^{60}Co-γ線全身一時照射の反復による50%致死効果を指標として，分割，一回線量及び照射間隔について検討した．

一回線量としては通常臨床に用いられる100Rより600R，照射間隔は1日より6日とした．

A.　分割因子についての検討

分割因子を検討するために，週間線量を同じにして一回線量と分割回数を変えた場合の50%致死線量（LD_{50}）を求め，一回線量と致死効果との関係を検索した．

1.　ddS系マウスにおける実験

（実験方法）実験動物としてddS系，生後70乃至80日，体重23.4±1.8gの雄を使用した．動物は20°±1℃，湿度60±10%の恒温室で，固型飼料（船橋飼育用）と水とで飼育した．

^{60}Co-γ線照射は^{60}Co遠隔大量照射装置（1,000 Ci）を用いて行つた．

線量測定はRadocon線量計（Probe No. 606）を用い，照射容器の上下に厚さ1cmのアクリライト樹脂板を置いて実施した．線量率は線源動物中心間距離67cmで50R/minであつた．

照射は毎日午後行い，死亡したマウスを朝9時にとり出して前日の死亡として記録した．

平均線量は600R/6日（1日平均線量100R）として，一回線量は100Rより600Rである．

照射群は毎日100R，2日毎200R，3日毎300R，4日毎400R並びに6日毎600Rの5群で，各群は16匹である．

季節差その他の因子の影響をなくすために，一回の実験を同時に行つた．

50%致死線量の算出はプロビット法により[19)]実測プロビット，推定プロビット及び実用プロビットを求め，これらから得たRegression lineより平均死亡日数を算出し，これに平均毎日照射線量を乗じてLD_{50}を算出した．この平均死亡日数の計算の一例をTable 1に示した．

（実験結果）

100R毎日照射群：probit法による計算(Table 2）から求められたRegression lineは$y=15.045x-16.231$で，LD_{50}は2580±100Rであつた．

200R 2日毎照射群：Regression lineは$y=15.769x-15.592$，LD_{50}は2020±100Rであつた．（Table 3）．

300R 3日毎照射群：Regression lineは$y=12.548x-11.751$，LD_{50}は2170±100Rであつた（Table 1）．

400R 4日毎照射群：Regression lineは$y=9.732x-7.195$，LD_{50}は1790±130Rであつた（Table 4）．

600R 6日毎照射群：Regression lineは$y=16.165x-14.580$，LD_{50}は1730±100R（Table 5）であつた．

これらの値の信頼限界は5%である．

ddS系マウスの平均線量600R/6日照射において，50%死亡までの照射線量は100R毎日照射群では2580±100R，200R 2日毎照射群では2020±100R，300R 3日毎照射群では2170R±100R，400R 4日毎照射群では1790±130Rで，600R 6日毎照射群では1630±100Rである（Table 6）．

一回線量の対数を横軸に，LD_{50}の対数を縦軸にとつてプロットすると直線関係が成立し，$D=kE_{fr}^{\beta}$なる一般式で表わされる．この場合には$D=8954\ E_{fr}^{-0.266}$である．ここでD：LD_{50}（R），$E_{fr}=\bar{D}/fr$（$\bar{D}$：平均週間線量，fr：分割回数）β：勾配である（Fig. 1）．

平均線量が同じでも，一回線量が大であれば50%致死線量は小となる．

Table 1. An example for calculation of 50% lethal days for 300R every third day whole body irradiation by probit method

Days after first exposure (a_i)	X_i (log a_i)	Lethal percentage	Detected probit	Estimated probit	Weight (W)	Calculated probit (y_i)
15	1.176	6.2	3.46	3.30	0.208	3.36
16	1.204	12.5	3.84	3.62	0.307	3.80
17	1.230	12.5	3.84	3.90	0.405	3.80
18	1.255	12.5	3.84	4.19	0.500	3.80
19	1.279	12.5	3.84	4.47	0.574	3.88
20	1.301	31.2	4.50	4.72	0.618	4.48
21	1.322	43.8	4.84	4.96	0.636	4.87
22	1.342	56.2	5.16	5.19	0.628	5.13
23	1.362	68.8	5.49	5.42	0.598	5.50
24	1.380	68.8	5.49	5.62	0.553	5.52
25	1.398	81.2	5.89	5.82	0.497	5.84
26	1.415	87.5	6.16	6.02	0.432	6.04
27	1.431	100	—	6.20	0.370	6.79

$n=16 \quad \bar{X}=\frac{\sum nwx}{\sum nw}, \quad \bar{y}=\frac{\sum nwy}{\sum nw} \quad b=\frac{\sum nw(x-\bar{x})(y-\bar{y})}{\sum nw(x-\bar{x})^2}$

$y=12.548x-11.751$ when $y=5$, $x=1.335$

1) Confirmation of line

$$\chi^2_s=\sum nw(y-\bar{y})^2-\frac{\{\sum nw(x-\bar{x})(y-\bar{y})\}^2}{\sum nw(x-\bar{x})^2}=9.248$$

$k=13,\ n=11,\ \chi^2(0.05)=19.695<\chi^2_s$

2) Confirmation of "b"

$$g=\frac{1}{b^2}\times\frac{t^2}{\sum nw(x-\bar{x})^2}=0.06<0.1$$

$t=t_\infty(0.05)=1.963$

3) Standard error of "m"

$$V_{(m)}=\frac{1}{b^2}\times\left\{\frac{1}{\sum nw}+\frac{(m-\bar{X})}{\sum nw(x-\bar{x})^2}\right\}^2=64\times10^{-6}$$

$\sqrt{V_{(m)}}m=0.008 \quad m=1.335\pm0.008$

Table 2. Calculation of 50% lethal day for 100R every day irradiation

Days after first exposure (a_i)	X_i (log a_i)	Lethal percentage	Detected probit	Estimated probit	Weight (W)	Calculated Probit (y_i)
19	1.279	6.2	3.46	3.40	0.238	3.36
20	1.301	6.2	3.46	3.67	0.326	3.39
21	1.322	18.8	4.10	3.92	0.412	4.17
22	1.342	18.8	4.10	4.17	0.494	4.17
23	1.362	18.8	4.10	4.42	0.563	4.18
24	1.380	25.0	4.33	4.63	0.606	4.34
25	1.398	31.2	4.50	4.85	0.630	4.49
26	1.415	43.8	4.84	5.07	0.635	4.87
27	1.431	50.0	5.00	5.30	0.616	4.98
28	1.447	68.8	5.49	5.49	0.579	5.52
29	1.462	87.5	6.15	5.65	0.545	5.97
30	1.477	87.5	6.16	5.85	0.487	6.01
31	1.491	100	—	6.02	0.432	6.66

$\bar{x}=1.402 \quad \bar{y}=5.191 \quad b=15.045$

$y=15.045x-16.231$ when $y=5$, $x=1.412$

1) Confirmation of line

$\chi^2_s = 4.128$ $k = 13$, $n = 11$ $\chi^2(0.05) = 19.675 > \chi^2_s$

2) Confirmation of "b"

$g = 0.05 < 0.1$

3) Standard error of "m"

$V_{(m)} = 55 \times 10^{-6}$ $\sqrt{V(m)} = 0.007$

$m = 1.412 \pm 0.007$

Table 3. Calculation of 50% lethal days for 200R every second day irradiation

Days after first exposure (a_i)	X_i (log a_i)	Lethal percentage	Detected probit	Estimated probit	Weight (w)	Calculated probit (y_i)
15	1.176	6.2	3.46	3.30	0.208	3.40
16	1.204	6.2	3.46	3.64	0.315	3.40
17	1.230	12.5	3.84	3.98	0.436	3.86
18	1.255	18.8	4.10	4.29	0.530	4.17
19	1.279	31.2	4.50	4.58	0.597	4.48
20	1.301	37.5	4.68	4.88	0.632	4.62
21	1.322	62.5	5.32	5.13	0.632	5.25
22	1.342	68.8	5.49	5.38	0.604	5.52
23	1.362	68.8	5.49	5.62	0.552	5.52
24	1.380	81.2	5.89	5.85	0.487	5.84
25	1.398	93.8	6.54	6.07	0.415	6.45
26	1.415	93.8	6.54	6.28	0.342	6.90
27	1.431	100	—	6.50	0.269	7.10

$\bar{x} = 1.318$ $\bar{y} = 5.191$ $b = 15.769$

1) $\chi^2_s = 1.28$ $k = 13$, $n = 11$, $\chi^2(0.05) = 19.675 < \chi^2_s$

2) Confirmation of "b"

$g = 0.03 < 0.1$

3) Standard error of "m"

$V_{(m)} = 40 \times 10^{-6}$ $\sqrt{V_{(m)}} = 0.006$

$m = 1.306 \pm 0.006$

Table 4. Calculation of 50%lethal days for 400R every 4th day irradiation

Days after first exposure (a_i)	x_i (log a_i)	Lethal percentage	Detected probit	Estimated probit	Weight (w)	Calculated probit (y_i)
13	1.114	12.5	3.84	3.55	0.285	3.73
14	1.146	12.5	3.84	3.88	0.398	3.96
15	1.176	18.8	4.10	4.20	0.503	4.16
16	1.204	31.2	4.50	4.50	0.581	4.48
17	1.230	37.5	4.68	4.80	0.627	4.72
18	1.255	50.0	5.00	5.08	0.635	5.00
19	1.279	56.2	5.16	5.33	0.610	5.12
20	1.301	75.0	5.67	5.56	0.570	5.67
21	1.322	81.2	5.89	5.80	0.503	5.84
22	1.342	81.2	5.89	6.01	0.435	5.83
23	1.362	81.2	5.89	6.23	0.360	5.76
24	1.380	87.5	6.16	6.42	0.296	5.94
25	1.398	93.8	6.54	6.62	0.232	6.64
26	1.415	100	—	6.80	0.180	7.26

$\bar{x} = 1.268$ $\bar{y} = 5.145$ $b = 9.732$ $y = 9.732x - 7.195$ when $y = 5$, $x = 1.253$

1) Cofirmation of line

$\chi^2_s = 5.968$ $k = 14$, $n = 12$, $\chi^2(0.05) = 21.026 > \chi^2_s$

2) Confirmation of "b"

$g = 0.06 < 0.1$

3) Standard error of "m"

$V_{(m)} = 1.6 \times 10^{-2}$ $\sqrt{V_{(m)}} = 0.126$ $m = 1.253 \pm 0.126$

Table 5. Calculation of 50% lethal days for 600 R every 6th day irradiation

Days after first exposure (a_i)	x_i (log a_i)	Lethal percentage	Detected probit	Estimated probit	Weight (w)	Calculated probit (y_i)
13	1.114	6.2	3.46	3.65	0.320	3.42
14	1.146	18.8	4.10	3.90	0.405	4.24
15	1.176	37.5	4.68	4.50	0.581	4.63
16	1.204	50.0	5.00	4.92	0.635	5.00
17	1.230	62.5	5.32	5.28	0.618	5.30
18	1.255	75.0	5.67	5.62	0.553	5.67
19	1.279	75.0	5.67	5.97	0.446	5.62
20	1.302	87.5	6.16	6.28	0.342	6.02
21	1.322	100	—	6.60	0.238	7.09

$n = 16$ $\bar{x} = 1.221$ $\bar{y} = 5.157$ $b = 16.165$

$y = 16.165x - 14.580$, when $y = 5$, $x = 1.211$

1) Confirmation of line

$\chi^2_s = 0.64$ $k = 9$, $n = 7$ $\chi^2(0.05) = 14.067 > \chi^2_s$

2) Confirmation of "b"

$g = 0.078 < 0.1$

3) Standard error of "m"

$V_{(m)} = 60 \times 10^{-6}$ $\sqrt{V_{(m)}} = 0.008$ $m = 1.211 \pm 0.008$

Table 6. Lethal days and 50% lethal dose for ddS strain male mice

Irradiation group	Regression line	50% Lethal day ±S.E. (days)	50% Lethal dose ±S.E. (R)
100R every day	$y = 15.045x - 16.231$	25.8±1.0	2580±100
200R every 2nd day	$y = 15.769x - 15.592$	20.2±1.0	2020±100
300R every 3rd day	$y = 12.548x - 11.751$	21.7±1.0	2170±100
400R every 4th day	$y = 9.732x - 7.195$	17.9±1.3	1790±130
600R every 6th day	$y = 16.165x - 14.580$	16.3±1.0	1630±100

2. Swiss albino 系マウスにおける実験

（実験方法）実験動物として Swiss albino 系マウス，生後60日前後，体重24.4± 1.5 g の雄を使用した．

飼育条件，線量測定法は 1 と同様で，^{60}Co-γ 線照射は ^{60}Co 遠隔大量照射装置を使用した．

線量率は50R/min（1,000 Ci で線源動物中心間距離67cm），及び 5 R/min（110 Ci で線源動物中心間距離は70cm）である．

照射群は 100 R毎日，200 R 2 日毎，300 R 3 日毎，400 R 4 日毎及び 600 R 6 日毎の各群で，合計10群，1 群は13～18匹である．

（実験結果）

50R/min 照射群（Table 7.1）

100 R毎日照射群の Regression line は $y = 9.636x - 6.874$，LD_{50} は1610± 110 Rであつた．

200 R，2 日毎照射群の Regression line は $y = 13.300x - 9.866$，LD_{50} は1310± 110 Rであつた．

Table 7. 50% Lethal days and 50% lethal dose for Swiss albino male mice

I. High dose rate (50R/min)

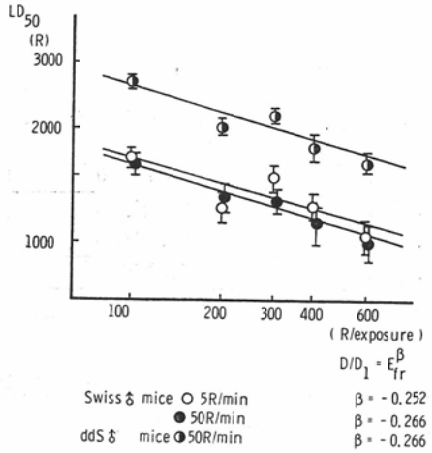
Irradiation group	Regression line	50% Lethal day ± S.E. (days)	50% Lethal dose ± SE. (R)
100R every day	y = 9.636 x − 6.874	16.0±1.1	1610±110
200R every 2nd day	y = 13.300 x − 9.866	13.1±1.1	1310±110
300R every 3rd day	y = 13.429 x − 9.902	12.9±1.0	1290±100
400R every 4th day	y = 12.300 x − 8.885	11.2±1.5	1120±150
600R every 6th day	y = 9.629 x − 4.626	10.0±1.0	1000±100

II. Low dose rate (5 R/min)

Irradiation group	Regression line	50% Lethal day ± S.E. (days)	50% Lethal dose ± S.E. (R)
100R every day	y = 28.667 x − 30.162	16.9±1.0	1690±100
200R every 2nd day	y = 21.714 x − 18.674	12.3±1.1	1230±110
300R every 3rd day	y = 12.846 x − 10.067	14.9±1.1	1490±110
400R every 4th day	y = 13.000 x − 9.256	12.5±1.0	1250±100
600R every 6th day	y = 11.348 x − 6.651	10.3±1.0	1030±100

Fig. 1. Factors of Fractionation on the LD_{50} of mice

Lethal effect and sessional dose of fractionated irradiations by the same weekly exposure dose (600 R/6 days)



300 R 3 日毎照射群の Regression line は y = 13.429 x − 9.902, LD_{50} は1290± 100 Rであつた.

400 R 4 日毎照射群の Regression line は y = 12.300 x − 8.885, LD_{50} は1120 ± 150 Rであつた.

600 R 6 日毎照射群の Regression line は y = 9.629 x − 4.626, LD_{50} は 1,000± 100 Rであつた.

LD_{50} の対数を縦軸に, 一回線量の対数を横軸にとつて各点をプロットすると直線関係が得られ, この関係式は $D = 5483\ E_{fr}^{-0.266}$ で表わされる (Fig. 1).

ddS系マウスにおける実験と比較すると, LD_{50} は小さく, 100 R毎日照射群で, ddS 系の2580± 100 Rに対して, Swiss albino 系では1610± 110 Rと遙かに少いが, 一回線量の増加による致死線量の減少の傾向はほぼ同様であつた.

5 R/min 照射群 (Table 7. II)

100 R毎日照射群の Regression line は y = 28.667 x − 30.162, LD_{50} は1690± 100 Rであつた.

200 R 2 日毎照射群の Regression line は y = 21.714 x − 18.674, LD_{50} は1230± 110 Rであつた.

300 R 3 日毎照射群の Regression line は y = 12.846 x − 10.067, LD_{50} は1490± 110 Rであつた.

400 R 4 日毎照射群の Regression line は y = 13.000 x − 9.256, LD_{50} は1250± 100 Rであつた.

600 R 6日毎照射群の Regression line は $y=11.348\ x-6.651$, LD_{50} は1030± 100 Rであつた.

前実験と同様に縦軸に LD_{50} の対数を，横軸に一回線量の対数をプロットするとやはり直線関係が成立し，$D=5393E_{fr}^{-0.252}$ となる（Fig. 1）.

低線量率での照射でも，一回線量の増加にしたがつて週間線量が同じでも致死線量は小となる.

分割照射においては，5 R/min 照射群の致死線量は 100 R毎日照射群で1690± 100 Rで，50 R/min 照射群でのそれは1610± 110 Rで差がなかつた.

（小括）

ddS 系，Swiss albino 系マウスの何れの実験群においても，平均週間線量を等しくして一回線量を多くし，分割回数を小さくすると LD_{50} は減少するという結果である.

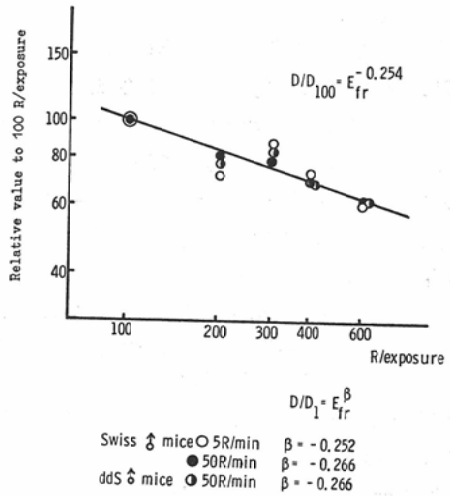
ddS 系は Swiss albino 系に比し LD_{50} が大で，これは感受性の系統差と考えられる.

線量率による差は，分割においては認められなかつた.

この際の一回照射線量と LD_{50} との間には $D=kE_{fr}^{\beta}$ なる関係式が成立する．Dは LD_{50}, k は定数，$E_{fr}=\bar{D}/fr$（$\bar{D}$：平均週間線量，fr：分割回数），β は勾配である.

Fig. 2. Factors of Fractionation on the LD_{50} of mice

Lethal effect and sessional dose of fractionated irradiation by the same weekly dose



ここで系統差を除く目的で，100 R毎日照射群での LD_{50} を 100として他の照射群の相対値を求め，この相対値の対数を縦軸に，R/exposure の対数を横軸にプロットすると直線関係が成立し，$D/D_{100}=E_{fr}^{-0.254}$ なる式で表わされる（Fig. 2）.

各実験値は検定で何れも除外されなかつた.

この式より，平均線量を同じにして一回線量を $^1/_2$にし，分割回数を2倍にした場合には LD_{50} は1.18倍となり，一回線量を$^1/_4$にして分割を4倍にすれば致死線量は1.41倍となる．逆に一回線量を10倍にして分割回数を$^1/_{10}$にすれば LD_{50} は0.56倍となる.

この結果から，一日平均線量が同じ場合には，一回線量を多くして分割回数を少くする方が致死効果は大きくなる.

B. 一回線量因子についての検討

一回線量因子を検討するために，照射間隔を等しくして一回線量を変えた場合の LD_{50} について実験し，一回線量と致死効果との関係を求めた.

（実験方法）実験動物として Swiss albino 系マウス，生後60日前後，体重24.4 g ± 1.5 g の雄を使用した．1群13匹から18匹である.

動物の飼育条件，^{60}Co-γ 線照射及び50%致死線量の算出等は前実験と同様である.

一回線量としては 100 Rより 600 R，線量率は 5 R/min 及び50 R/min で，照射間隔は毎日，2日毎及び3日毎の照射とした.

19群の実験は同時に行つた.

（実験結果）

毎日照射群

毎日照射群は一回線量として 100 R，200 R及び 300 Rを用いた.

線量率 5 R/min における 100 R照射群の Regression line は $y=28.667\ x-30.162$, LD_{50} は1690± 100 Rで，200 R照射群の Regression line は $y=16.500\ x-11.608$, LD_{50} は2040± 200 Rで，300 R照射群の Regression line は $y=10.500\ x-4.958$, LD_{50} は2400± 360 Rであつた(Table 8).

縦軸に LD_{50} の対数を，横軸に一回線量の対数

Table 8. 50% Letha dose for every day irradiation

5 R/min

Sessional dose	Regression line	50% Lethal day ± S.E.* (days)	50% Lethal dose ± S.E.* (R)
100R	y =28.667 x −30.162	16.9±1.0	1690±100
200R	y =16.500 x −11.608	10.2±1.0	2040±200
300R	y =10.500 x − 4.958	8.0±1.2	2400±360

*S.E.; Standard error

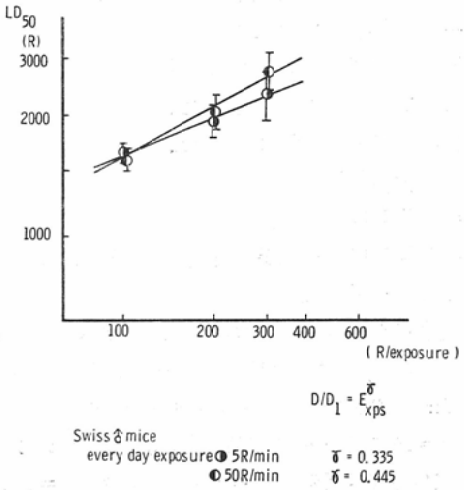
Table 9. 50% Lethal dose for every day irradiation

50 R/min

Sessional dose	Regression line	50% Lethal day ±S.E.* (days)	50% Lethal dose ±S.E.* (R)
100R	y = 9.636 x − 6.874	16.1±1.1	1610±100
200R	y =13.000 x − 8.438	10.8±1.1	2160±220
300R	y =23.333 x −17.367	9.1±1.1	2730±330

Fig. 3. Factors of Sessional Dose on the LD_{50} of Mice

Lethal effect and sessional dose by the same interval of irradiation



をとつて各実験値をプロットすると（Fig. 3）一回線量が多くなると致死線量は大きくなり，この間には$D=kE^{\gamma}_{xps}$なる関係が成立する．Dは総線量（R），kは定数，E_{xps}は一回線量（R）で，γは勾配である．

Table 10. 50% Lethal dose for every second day irradiation

5 R/min

Sessional dose	Regression line	50% Lethal day ±S.E.* (days)	50% Lethal dose ±S.E.* (R)
200R	y =21.714 x −18.674	12.3±1.1	1230±110
400R	y =16.000 x −10.490	9.3±1.1	1860±220
600R	y =11.625 x − 5.211	7.6±1.1	2280±330

毎日照射群（5 R/min）では$D=352E^{0.335}_{xps}$となる．

50R/min で 100R照射群の Regression line は y= 9.636 x− 6.874, LD_{50} は1610± 110R, 200R照射群の Regression line は y =13.000 x − 8.438, LD_{50} は2160± 220Rで，300R照射群の Regression line はy=23.333 x−17.367, LD_{50} は2730± 330Rであつた（Table 9）.

一回線量と LD_{50}との関係を5R/min 照射群と同様にして求めると$D=209E^{0.445}_{xps}$となる（Fig. 3）.

毎日照射群の5R/min と50R/min の場合を比較すると致死線量には差がなく，一回線量が重要である結果であつた．

2日毎照射群

2日毎照射群の一回線量は 200R，400R及び600Rである．

5R/minで 200R照射群の Regression line は y=21.714 x−18.764, LD_{50} は1230± 110Rで，400R照射群の Regression line は y=16.000 x −10.490, LD_{50} は 1860± 220R，600R照射群の Regression line は y=11.625 x− 5.211, LD_{50} は2280± 330Rであつた（Table 10）.

LD_{50} の対数を縦軸に，一回線量の対数を横軸にとつて各実験値の関係をみると，5R/min 2日毎照射群では$D=82E^{0.515}_{xps}$となつた（Fig. 4）.

50R/min で 200R照射群の Regression line は y = 13.300 x − 9.866, LD_{50} は 1310 ± 110R であり，400R照射群の Regression line は y= 19.571 x−12.814, LD_{50} は1640± 220Rであり，

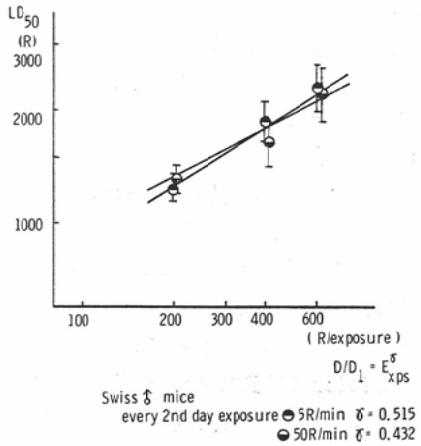
Table 11. 50% Lethal dose for every second day irradiation

50 R/min

Sessional dose	Regression line	50% Lethal day ±S.E.* (days)	50% Lethal dose ±S.E.* (R)
200R	y=13.000x − 9.866	13.1±1.1	1310±110
400R	y=19.571x −12.814	8.2±1.1	1640±220
600R	y=10.177x − 3.877	7.5±1.2	2250±360

Fig. 4. Factors of sessional Dose on the LD_{50} of Mice

Lethal effect and sessional dose by the same interval of irradiation



600R照射群の Regression line は y=10.177 x− 3.877, LD_{50} は2250± 360Rであつた(Table 11).

一回線量と LD_{50} との関係式は $D=133^{0.432}_{xps}$ となる (Fig. 4).

2日毎照射群でも，一回線量が多くなると致死線量は大となり，一回線量が意味をもつものである．線量率による致死線量の差はなかつた．

3日毎照射群

3日毎照射群の一回線量は 200R, 300R, 400R及び 600Rである．

5R/min で 200R照射群の Regression line は y = 7.333 x− 4.044, LD_{50} は 1140 ± 80R, 300R照射群の Regression line は y=12.846 x −10.667, LD_{50} は1490± 110Rで, 400R照射群の Regression line は y= 9.071 x− 4.826, LD_{50} は1610± 120Rで, 600R照射群の Regression line は y=13.333 x− 7.687, LD_{50} は1800

Table 12. 50% Lethal dose for every third day irradiation

5 R/min

Sessional dose	Regression line	50% Lethal day ±S.E.* (days)	50% Lethal dose ±S.E.* (R)
200R	y= 7.333x − 4.044	17.1±1.1	1140± 80
300R	y=12.846x −10.067	14.9±1.1	1490±110
400R	y= 9.071x − 4.826	12.1±1.1	1610±120
600R	y=13.333x − 7.687	9.0±1.1	1800±220

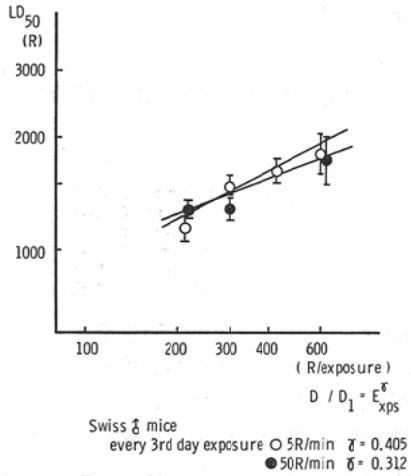
Table 13. 50% Lethal dose for every third day irradiation

50 R/min

Sessional dose	Regression line	50% Lethal day ±S.E.* (days)	50% Lethal dose ±S.E.* (R)
200R	y=14.059x −13.115	19.4±1.0	1290± 70
300R	y=13.428x − 9.902	12.9±1.0	1290±110
600R	y=13.909x − 8.060	8.7±1.3	1740±260

Fig. 5. Factors of Sessional Dose on the Ld_{50} of Mice

Lethal effect and sessional dose by the same interval of irradiation



± 220Rであつた (Table 12).

縦軸に LD_{50} の対数を，横軸に一回線量の対数をとつて各実験値をプロットすると，一回線量が大きくなると LD_{50} も大となり，5R/min 3日毎照射群では $D=143E_{xps}^{0.405}$ となつた (Fig. 5).

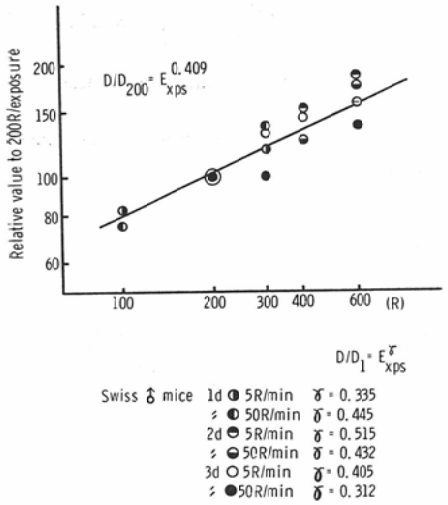
50R/min で 200R 照射群の Regression line は $y=14.059x-13.115$，LD_{50} は 1290±70R，300R照射群の Regression line は $y=13.428x-9.902$，LD_{50} は1290± 100R，600R照射群の Regression line は $y=13.909x-8.060$，LD_{50} は1740± 260Rであつた (Table 13).

一回線量と LD_{50} との関係式を求めると $D=235E_{xps}^{0.312}$ となつた (Fig. 5).

これらの値を比較するために，200 R/exposure での LD_{50} を 100として各実験値の相対値を求め，この相対値の対数を縦軸に，一回線量の対数

Fig. 6. Factors of Sessional Dose on the LD_{50} of Mice

Lethal effect and sessional dose by the same interval of irradiation



を横軸にとると (Fig. 6),一回線量と相対線量との間には $D/D_{200}=E_{xps}^{0.409}$ なる関係式が得られた．各値は検定により棄却できない．

照射間隔を一定にして一回線量を2倍にした場合には致死線量は約 1.3倍となり，一回線量を1/2にした場合には LD_{50} は0.58倍になる．

照射間隔を一定にして一回線量を 100Rから 600Rまで変えた場合の LD_{50} の実験では，一回線量が大きくなると致死線量も大となり，線量が無駄になるような結果であつた．

C. 照射間隔因子についての検討

照射間隔因子の検討のために，一回線量を等しくして照射間隔を変えた場合の LD_{50} を求め，照射間隔と致死効果との関係を検討した．

(実験方法) 実験動物として Swiss albino 系マウス，生後60日前後，体重24.4± 1.5gの雄を使用した．1群13乃至18匹である．

動物の飼育条件，照射方法等は一回線量因子に関する実験と同様である．

照射は一回線量を等しくして，照射間隔を毎日，2日毎，3日毎，4日毎及び6日毎にして実施した．

一回線量は 200R，400R及び 600Rで，線量率は5R/min と50R/min である．

(実験結果)

200R照射群

5R/min で毎日照射群の Regression line は $y=16.500x-11.608$，LD_{50} は2040± 100R，2日毎照射群の Regression line は $y=21.714x-18.674$，LD_{50} は1230± 110R，3日毎照射群の Regression line は $y=7.333x-4.044$，LD_{50} は1140± 110Rであつた (Table 14).

縦軸に LD_{50} の対数を，横軸に照射間隔の対数をとつて各値をプロットすると，照射間隔が大になると LD_{50} は小さくなる．この関係の一般式を求めると $D=kI_{nv}^{\alpha}$ となる．{D；総線量 (R), k；定数. Inv；照射間隔 (日), α；勾配}. 5R/min で 200R照射群では $D=1820I_{nv}^{-0.475}$ となつた (Fig. 7).

50R/min で 200R照射，毎日照射群の Regression line は $y=13.000x-8.438$，LD_{50} は2160± 220R，2日毎照射群の Regression line は $y=13.300x-9.866$，LD_{50} は1310± 110R，3日毎照射群の Regression line は $y=14.059x-13.115$，LD_{50} は1290±70Rであつた (Table 15).

5R/min 照射群と同様に LD_{50} と一回線量との関係式を求めると $D=1950I_{nv}^{-0.438}$ となつた (Fig. 7).

Table 14. 50% Lethal dose for 200R per exposure

5 R/min

Irradiation method	Regression line	50%Lathal day ±S.E.* (days)	50%Lethal dose ±S.E.* (R)
every day	y=16.500x −11.608	10.2±1.0	2040±100
every second day	y=21.714x −18.674	12.3±1.1	1230±110
every third day	y= 7.333x − 4.044	17.1±1.1	1140±110

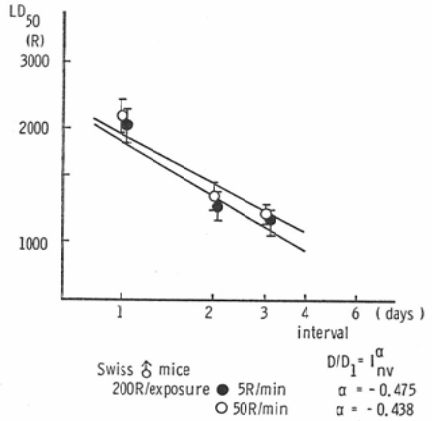
S.E.* = Standard error

Table 15. 50% Lethal dose for 200R per exposure

50 R/min

Irradiation method	Regression line	50%Lethal day ±S.E.* (days)	50%Lethal dose ±S.E.* (R)
every day	y=13.000x − 8.438	10.8±1.0	2160±220
every second day	y=13.300x − 9.866	13.1±1.1	1310±110
every third day	y=14.058x −13.115	19.4±1.0	1290± 70

Fig. 7. Factors of Interval on the LD_{50} of Mice Lethal effect and intervals of irradiation by the same sessional dose



200R照射群の5R/min と50R/min の各群の LD_{50} を比較すると大差はない.

400R照射群

5R/min で2日毎照射群の Regression line は y=16.000 x−10.490, LD_{50} は1860±220R, 3日毎照射群の Regression line は y= 9.071 x−4.826, LD_{50} は1610±120R, 4日毎照射群の Regression line は y=13.000 x− 9.256, LD_{50} は1250±100Rであつた (Table 16).

400R照射群 (5R/min) の LD_{50} と照射間隔との関係式は $D=2860I_{nv}^{-0.581}$ となる (Fig. 8).

50R/min で 400R, 2日毎照射群の Regression line は y=19.571 x−12.814, LD_{50} は1640±220R, 4日毎照射群の Regression line は y

Table 16. 50% Lethal dose for 400R per exposure

5 R/min

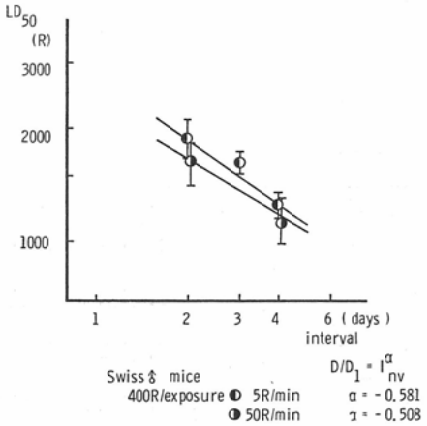
Irradiation method	Regression line	50%Lethal day ±S.E.* (days)	50%Lethal dose ±S.E.* (R)
every second day	y=16.000x −10.490	9.3±1.1	1860±220
every thirdy day	y= 9.071x − 4.826	12.1±1.1	1610±120
every fourth day	y=13.000x − 9.256	12.5±1.0	1250±100

Table 17. 50% Lethal dose for 400R per exposure

50 R/min

Irradiation method	Regression line	50%Lethal day ±S.E.* (days)	50%Lethal dose ±S.E.* (R)
every second day	y=19.571x −12.814	8.2±1.1	1640±220
every fourth day	y=12.300x − 8.885	11.2±1.5	1120±150

Fig. 8. Factors of Interval on the LD_{50} of Mice Lethal effect and intervals of irradiation by the same sessional dose



＝12.300 x－ 8.885，LD_{50} は1120± 150Rであつた (Table 17).

400R照射群 (50R/min) での LD_{50} と照射間隔との関係式は $D=2400I_{nv}^{-0.508}$ であつた.

照射間隔が大になると致死線量は少くなるが，線強度による差はなかつた (Fig. 8).

600R照射群

5R/min で2日毎照射群の Regression line は y＝11.625 x－ 5.211，LD_{50} は2280± 330R，3日毎照射群の Regression line は y＝13.333 x－ 7.687，LD_{50} は1800 ± 220Rで，6日毎照射群の Regression line は y＝11.348 x－ 6.651，LD_{50} は1030± 100Rであつた (Table 18).

縦軸に LD_{50} の対数を，横軸に照射間隔の対数をとつて各点をプロットすると，600R照射群 (5R/min)で $D=3940I_{nv}^{-0.734}$ となつた (Fig. 9).

50R/min で 600R，2日毎照射群の Regression line は y＝10.177 x－ 3.877，LD_{50} は2250± 360R，3日毎照射群の Regression line は y＝13.909 x－ 8.060，LD_{50} は1740 ± 260R，6日毎照射群の Regression line は y＝ 9.629 x－ 4.626，LD_{50} は1000±100R であつた (Table 19).

Table 18. 50% Lethal dose for 600R per exposure

5 R/min

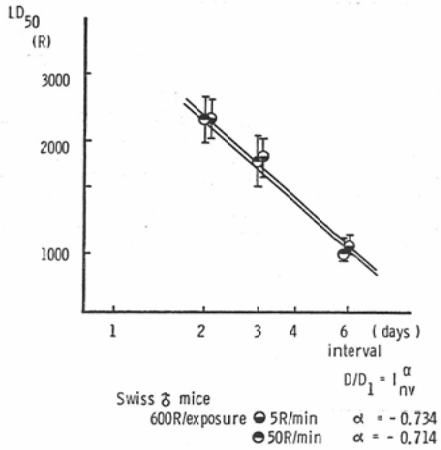
Irradiation method	Regression line	50%Lethal day ±S.E.* (days)	50%Lethal dose ±S.E.* (R)
every second day	y＝11.625x －5.211	7.6±1.1	2280±330
every third day	y＝13.333x －7.687	9.0±1.1	1800±220
every sixth day	y＝11.348x －6.651	10.3±1.0	1030±100

Table 19. 50% Lethal dose for 600R per exposure

50 R/min

Irradiation method	Regression line	50%Lethal day ±S.E.* (days)	50%Lethal dose ±S.E.* (R)
every second day	y＝10.177x －3.877	7.5±1.2	2250±360
every third day	y＝13.909x －8.060	8.7±1.3	1740±260
every sixth day	y＝ 9.629x －4.626	10.0±1.1	1000±110

Fig. 9. Factors of Interval on the LD_{50} of Mice Lethal effect and intervals of irradiation by the same sessional dose



600R (50R/min) 照射群の照射間隔と LD_{50} との関係式は $D=3740I_{nv}^{-0.714}$ であつた (Fig. 9).

600R照射群でも，照射間隔が大になると致死線量は少くなり，線強度による差は認められなかつた.

(小括) 以上の実験から，一回線量を等しくして照射間隔を変えた場合，何れの場合にも照射間隔が大になると50%致死線量は少くなつている.

2日毎照射群の LD_{50} を 100 として，各群の LD_{50} の相対値と照射間隔との関係をみると (Fig. 10)，一回線量が等しい時，照射間隔と致死線量との間には $D/D_{2d}=I_{nv}^{-0.710}$ なる関係式が成立する. (横軸は照射間隔の対数，縦軸は2日毎照射群の LD_{50} に対する相対値の対数).

各実験値について検定すると，何れも棄却できない.

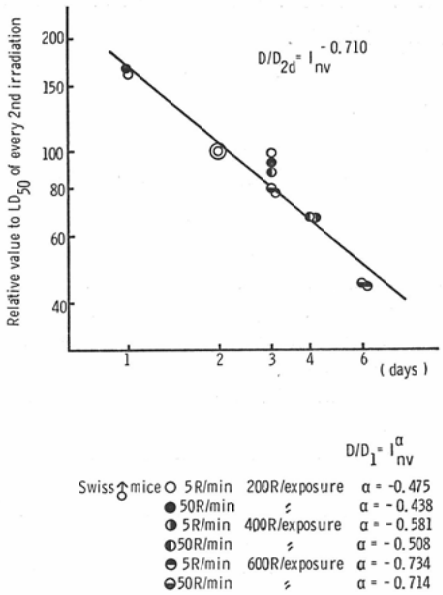
毎日照射に比較して照射間隔を2倍にすると致死線量は0.60倍になり，逆に照射間隔を$^1/_2$にすると致死線量は1.63倍となる.

照射間隔を大にすることにより LD_{50} は小となり，致死効果は大となる.

総括・考案

放射線治療に慣用されている分割照射においては，臨床経験の整理より，腫瘍の治療線量，皮膚

Fig. 10. Factors of Interval on the LD_{50} of Mice Lethal effect and intervals of irradiation by the same sessional dose



反応を起すに要する線量は，照射期間が長くなると大になることが認められている．縦軸に総線量の対数を，横軸に照射期間の対数をとると，次の一般式で表わされる直線関係が成立し，時間-線量相関（time-dose relationship）と呼ばれている[17]．

$$D = kT^n$$

（D；総線量，k；一回等価線量．T：照射期間，n；回復係数）

Cohen[3)4)] は皮膚の耐線量については n=0.33，扁平上皮癌の治療線量については n=0.25なる数値を出している．マウス致死効果についての我々の検討では n=0.22である[13]．

時間因子としては線量率[13]，一回線量，分割回数，照射間隔及び照射期間があげられる．

線量率について Ellis[6)7)] は $D_1/D_2 = (T_1/T_2)^{0.26}$ と出している．D_1/D_2 は総線量比，T_1/T_2 は照射期間比である．

時間-線量相関によれば，癌の治療における時間因子のうち，治療開始から終了までの時間（overall time）における照射線量が放射線効果に重要な意味をもつと考えている．

Fowler[8)9)] らは細胞の生存曲線 $S = 1 - (1 - e^{-D/D_0})^n$ を出発点として，分割回数（n）とその線量（D）が重要であると考えている．Du Sault[5)] は，分割照射での回復に主眼をおいて照射間隔を重視している．

本実験においては，マウスの致死効果を指標として，平均線量を同じにして一回線量と分割回数を変えた場合には，$D/D_{100} = E_{fr}^{-0.254}$ なる関係式が得られる（$E_{fr} = \bar{D}/fr$. $\bar{D}$：平均週間線量，fr：分割回数）．

平均線量が同じ場合には，一回線量を多くして分割回数を少くする方が致死効果は大となる結果である．

皮膚反応に対する分割因子についても，分割回数を回じにして照射期間を変えた場合，同じ効果を現わすに必要な線量は殆んど変らず，照射期間を同じにして分割回数を変えた場合，分割回数が少く一回線量が多い方が効果は大きいことが確かめられている[10)11)]．

時間—線量相関において照射期間よりも分割回数が重要で[8)]，照射期間は分割回数の多少に関係していたものであろう．

時間-線量相関によれば，週間線量を等しくした場合には放射線効果は同一になる筈であるが，週間線量を同じにして一回線量を変えた場合，一回線量を少くして分割回数を多くするよりも，分割回数を少くして一回線量を多くする方が効果は大で，分割回数と線量が重要であると考える．

照射間隔を等しくして一回線量を変えた場合，マウス LD_{50} に関する実験では $D/D_{200} = E_{xps}^{0.409}$ なる関係式が成立し（E_{xps} は一回線量），照射間隔を一定にして一回線量を変えた場合，100Rから600Rの間では一回線量が大きくなると致死線量は大となり，線量が無駄になるように見える．

マウスの致死効果における一回線量と回復係数との関係についても，一回線量が大きい方が回復率が大で，効果が少いことが確かめられている[18]．

これらの結果からは，一回線量は照射期間との関連において必要な線量を選ぶべきものと考えられる．

一回線量を同じにして照射間隔を大にすると，

時間-線量相関からは照射期間が大となり，効果を現わすに必要な線量は大となる筈であるが，一回線量を等しくして照射間隔を変えた場合のマウスの50%致死効果に関する実験では$D/D_{2d}=I_{nv}^{-0.071}$なる関係式が成立し{Inv；照射間隔（日)}，照射間隔を大にするとLD_{50}は小となり，致死効果は大となる．

肺癌の陰影縮小と照射開始後の日数との関係においても，毎日照射と隔日照射との間に差はなく，陰影縮小と病巣線量との関係では，隔日照射の方が少い線量で効果がみられた[12]．皮膚反応においても，一回線量を同じにして照射間隔を大にしても，効果を現わすに必要な線量は殆んど変らないことが確かめられている[8]．

実験的並びに臨床的観察からは，一回線量を同じにして照射間隔を大にし，照射期間を延長しても総線量は余り増加しない結果で，時間-線量相関からの推定とは異つている．

時間-線量相関により，照射期間と線量との関係が重視されて来たが，実験的には週間線量が同じであつても一回線量の多少により効果は異り，照射期間よりも分割が意味をもつ結果である．

放射線治療において，一回線量，線量率，照射間隔，被照射組織の性質などについて更に検討の要がある．

結論

マウスの50%致死効果を指標として，分割，一回線量，照射間隔の夫々の因子について検討した．

1．平均線量を同じにして一回線量と分割回数を変えた場合には，$D/D_{100}=E_{fr}^{-0.254}$なる関係式が成立する．（D；総線量（R)，$E_{fr}=\bar{D}/fr$，fr：分割回数，$\bar{D}$：平均週間線量)．

平均線量が同じ場合には，一回線量を多くして分割回数を少くする方が致死効果は大となる．

2．照射間隔を一定にして一回線量を変えた場合，$D/D_{200}=E_{xps}^{0.409}$なる関係式が成立する（D；総線量，$E_{xps}$；R/exposure)．

照射間隔を等しくして一回線量を変えた場合，100Rから600Rの間では，一回線量が大きくなると効果は小さくなる．

3．一回線量を等しくして照射間隔を変えた場合，$D/D_{2d}=I_{nv}^{-0.710}$なる関係式が成立する（D；総線量（R)，Inv；照射間隔（日)}．

照射間隔を大きくするとLD_{50}は小となり，致死効果は大となる．

本論文の要旨は第27回日本医学放射線学会総会において発表した．

稿を終るに際し，終始御懇篤な御指導と御校閲を賜わりました恩師河村文夫教授に深甚の謝意を表わします．

文　献

1) Andrews, J.R. and Moody, J.M.: Am. J. Roentgenol. 75 (1956), 590—596.
2) Andrews, J.R.: Am. J. Roentgenol. 93 (1965), 56—74.
3) Cohen, L.: Brit. J. Radiol. 22 (1949), 160—163.
4) Cohen, L.: Brit. J. Radiol. 25 (1952), 636—642.
5) Du Sault, L.A.: Am. J. Roentgenol. 75 (1956), 597—606.
6) Ellis, F.: Brit. J. Radiol. 36 (1963), 153—162.
7) Ellis, F.: Current Topics in Radiation Research 4 (1968), 358— 397 (North-Holland Publ. Co., Amsterdam).
8) Fowler, J.F. and Stern, B.E.: Brit. J. Radiol. 36 (1963), 163—173.
9) Fowler, J.F.: Brit. J. Radiol. 38 (1965), 365—368.
10) Fowler, J.F., Morgan, R.L., Chir, B., Silvester, J.A., Bewley, D.K. and Turner, B.A.: Brit. J. Radiol. 36 (1963), 188—196.
11) Fowler, J.F., Bewley, D.K., Morgan, R.L., Chir, B. and Silvester, J.A.: Brit. J. Radiol. 38 (1965), 178—184.
12) Kawamura, F., Fujiwara, K. and Kawano, S.: (in press).
13) 河村文夫，藤原寿則：癌の臨床13(1967), 585—591.
14) Mole, R.H.: Brit. J. Radiol. 30 (1957), 40—46.
15) Oliver, R.: Brit. J. Radiol. 36 (1963), 178—182.
16) Paterson, E., Gilbert, C.W. and Matthews, J.: Brit. J. Radiol. 25 (1952), 427—433.
17) Strandquist, M.: Acta Radiol. Suppl. 55 (1944).
18) Storer, J.B.: Radiation Research 10 (1959), 180—196.
19) 鳥居敏雄，高橋晄正，土肥一郎：医学・生物学のための推計学 (1957), 東京大学出版会.