



Title	癌の放射線治療における時間因子の実験的研究
Author(s)	玉川, 芳春
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1970, 29(12), p. 1510-1519
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18297
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

癌の放射線治療における時間因子の実験的研究

岩手医科大学医学部放射線医学講座（主任：足沢三之介教授）

玉 川 芳 春

（昭和44年9月14日受付）

An Experimental Study on the Time Factor in Radiation Treatment of Cancer

By

Yoshiharu Tamakawa

Department of Radiology, School of Medicine, Iwate Medical University,
Morioka, Japan (Director: Prof. Dr. Sannosuke Tarusawa)

With a view to finding the time-dose relationship which is most effective in the healing of cancer by radiation treatment, an experimental study was carried out. Subcutaneous tumor was produced with Ehrlich ascites tumor in the subcutaneous tissue of the right shin of a mouse.

X-ray irradiation was then carried out using the total dose of 5,000 R, i.e. 500 R daily (I), 500 R every 3 days (II), 500 R every 5 days (III), 200 R daily (IV); 3,000 R in a single dose (V); and 5,000 R in a single dose (VI).

Comparative studies were conducted on the inhibition of tumor growth and the 50% surviving days in each group as compared with the control.

Inhibition of tumor growth was more pronounced in those groups with shorter over-all time of irradiation. Inhibition was less in those cases which had undergone irradiation of longer over-all time. 50% surviving days were longest in group II, and were shorter in groups with histories of extremely short or long over-all time of irradiation. It was also found that inhibition of tumor growth and life prolongation effect do not always correlate. In group V only a single irradiation was done, and a good life prolongation was seen. This could indicate that an administration of an adequate dose of irradiation might produce desirable effects. Regarding groups II and IV, the former yielded better results in both inhibition of tumor growth and 50% surviving days.

These results suggest that different effects are obtained when single dosage are varied while the total dose and over-all time of irradiation are kept constant, consequently the interval of irradiation and number of fractionation being different.

In addition, the condition of the reticuloendothelial system cells at the site of irradiation was studied using silver impregnation stain technique. The appearances of silver impregnated cells were frequent in the tumor tissues in the groups treated by fractionated irradiation. In the groups treated by single irradiation, the appearances tended to be more predominant around the tumor tissues themselves. No clear-cut relationship was found between the rate of appearance of silver impregnated cells and the in-

hibition of tumor growth or the 50% surviving days. This is probably due to the intense influence of X-ray irradiation on silver impregnated cells.

I. 緒言

癌の放射線治療はX線の発見後まもなくから試みられ、最近の急速な進歩発展により、外科的療法とならんで重要な地位をしめるに至っている。しかし、これは主として放射線発生装置の進歩に著しいものがあつて、線の種類およびエネルギーをかなり広汎に、また自由に選択できるようになったことと、加えるに照射技術の進歩によつて、空間的線量分布の改善がなされた点に負うところが大きい。

しかしながら、これら最新の治療装置、照射技術をもつてしても、癌の放射線治療成績を飛躍的に向上せしめることは困難であると考えられる。

放射線治療による癌の治癒に影響する因子として、前述の空間的線量分布のほか、時間的線量配分についても考慮することが必要であり、これを充分に解明しなければ、治療成績をさらに向上させることは望まれないと考えられる。

現在までに行なわれてきた照射術式として、1回照射法、飽和照射法、単純分割照射法、遷延分割照射法、濃縮分割照射法などがあり、放射線治療が時間的線量分布と密接に関係して発展してきたことが、これからもうかがわれる。

近年は装置ならびに空間的線量分布を改善するための照射技術の進歩に重点がおかれた感があつたが、最近ふたたび時間因子の問題がクローズアップされてきた³⁾⁴⁾⁶⁾¹¹⁾¹⁸⁾²⁰⁾²³⁾²⁷⁾²⁸⁾³⁰⁾。

時間因子に関する研究は数多く行なわれているが、実験的研究の多くは細胞ないし小哺乳動物に照射を行ない、分裂の変化、致死効果などを観察しているものが多く、照射回数も少なく、現在臨床で実際に行なわれている治療とはかなり異なつた条件でなされている。

そこでこの研究では Du Sault⁸⁾⁹⁾、荻野²¹⁾²²⁾らのごとく実験腫瘍をもちい、実際の癌患者に対する照射にならつて多分割局所照射を行ない、総照射線量も多くなるように考慮して、癌の放射線治療のための適正な線量の時間的配分を検討するこ

とを目的とした。

II. 実験材料および方法

A) 実験材料

1) 実験動物：生後4週令の ddN 系雄性マウス10匹を1群として、アルミ製ケージにいれ、2週間飼育して環境になれさせたのち、体重が20±2gに増加して異常の認められないマウスだけを使用した。飼育中および実験中のマウスにはオリエンタルMF固形飼料と水道水を自由にあたえた。本実験に使用したマウスは総計436匹である。

2) 実験腫瘍：東北大学抗酸菌病研究所から分与を受けた Ehrlich 腹水癌を用いた。Ehrlich 腹水癌と ddN マウスの組合せについては、川地¹⁵⁾、山本ら³⁴⁾の報告を参考とした。また山本ら³⁴⁾、荻野²¹⁾の報告を参考として、Ehrlich 腹水癌は7日毎に継代移植を行なつた。皮下移植にもちいた腹水は、腫瘍移植後7日目のマウスを屠殺して採取し、白血球計算板をもちいて腹水中の腫瘍細胞数を計算し、0.1mlあたりの細胞数が約 5×10^5 となるように生理食塩水で稀釈したものをマウス右下腿皮下に0.1mlずつ注射した。

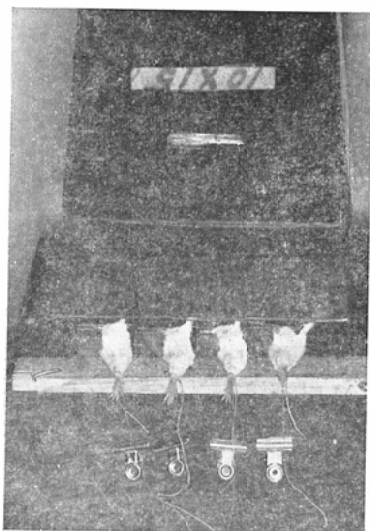
B) 実験方法

1) 照射条件と方法：皮下腫瘍の直径が約1cmになる移植後7日目から次のごとく照射を行なつた。X線発生装置は東芝製 KXC-18 型深部治療装置で、管電圧160 kVp、管電流20 mA、濾過板0.5 mmCu+0.5 mmAl (半価層0.84 mmCu)、焦点動物間距離40cm、線量率は62 R/min. である。

照射にあつては腫瘍移植局所だけが照射され、他の部位が照射されないようにマウスの右脚をひきだせるように角に穴をあけた鉛の箱(厚さ2mm)を用意して、右足関節に絹糸をかけて腫瘍移植部をひきだして固定し、さらに2mmの鉛板で遮蔽を行なつた(第1図)。

2) 線量の時間的配分：照射群はI～VI群に区分し、別に非照射のVII群を用意した。

Fig. 1 Method of irradiation

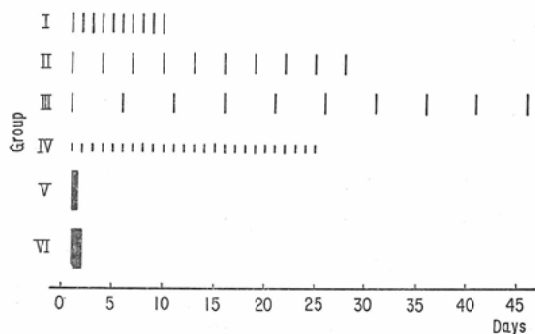


	線量配分		総線量	照射期間
I 群	500 R	毎日10回	5,000 R	10日
II	500 R	3日毎10回	5,000 R	28日
III	500 R	5日毎10回	5,000 R	46日
IV	200 R	毎日25回	5,000 R	25日
V	3,000 R	1回	3,000 R	1日
VI	5,000 R	1回	5,000 R	1日
VII	非照射対照群			

第2図に線量配分を図示した。

3) 移植腫瘍の計測：腫瘍の大きさは腫瘤の長径および短径をノギスで測定し、両者の相乗平均を平均直径として、腫瘍の大きさ $V = \frac{4}{3} \pi r^3$ のにあてはめて計算した。ただし r は平均半径である。

Fig. 2 Schematic representation of irradiation plans.



4) 延命効果：動物の生存日数は腫瘍移植の日から死亡の日までとし、各群の延命効果は、プロビットと重みの概念を応用した LD_{50} の計算と同様の方法による50%生残平均日数¹²⁾³⁵⁾ (Sd_{50} : 50% surviving days) で比較した。 Sd_{50} の計算は第1表にしめすように、腫瘍移植後の生残マウスの数を経日的に調べて、累積死亡率から経験プロビット、期待プロビット、修正プロビットを得て、欄外の計算を行なつて求めた。

5) 組織学的検索：別に用意したマウスに前述の条件で照射を行ない、照射開始日から5, 10, 15, 20日（腫瘍移植日からは12, 17, 22, 27日）に断頭屠殺して組織片を採取した。固定はブロム・ホルマリン液を使用し、染色はヘマトキシリン・エオジン染色および鍍銀染色¹⁴⁾を行なつた。近年、腫瘍の発育と網内系機能の関連が注目されるようになったので、網内系細胞を観察する目的で鍍銀染色を行なつた。鍍銀染色の手順を第2表にしめた。

III. 実験結果

1) 腫瘍の発育：腫瘍移植後7日毎に42日まで計測した各群の腫瘍の平均体積の経時的变化を第3図に示す。非照射のVII群では腫瘍は非常に速やかに発育して、移植後6週には 10cm^3 にまで達する。照射群ではいずれの群も腫瘍の発育は対照群と比較して、あきらかに抑制され、I群では照射開始から3週、照射終了から1.5週まではほとんど発育しないが、それ以後はふたたび発育をしはじめる。II, III, IV群は照射期間内でもあきらかに発育をつづけ、その速度はII群がもつともゆるやかで、IV群、III群とすみやかになつていく。V群は照射終了後2週目まで縮小し、そのあとでふたたび発育しはじめるがその速度はゆるやかである。VI群では照射後、腫瘍は著明に縮小し、腫瘍を触知できなくなる動物が多い。腫瘍の発育抑制効果は全ての照射群に認められ、II群とIV群だけが逆になつていくが、全体的にみれば照射期間との関連が認められ、照射期間の短い程効果が強く、長い程弱くなつていく。

2) 50%生残平均日数：I～VII群について、腫瘍移植後日数を対数に、死亡率をプロビットにとつてみると、第4図および第5図にみられるよう

Table 1. The calculation of Sd_{50} in the group IV.

Days after transplan- tation (X)	LogX (Xp)	No. of mice surviving (N)	Lethal percentage (%)	Empirical probit	Expected probit	Corrected probit (Yc)	Weight (NW)
20	1.3010	41	0	—	2.7	2.321	3.0996
40	1.6020	35	14.6	3.9463	4.1	3.975	16.4990
60	1.7781	18	56.1	5.1535	5.0	5.001	11.4588
80	1.9030	9	78.0	5.7722	5.6	5.768	5.0211
100	2.0000	7	82.9	5.9502	6.0	5.949	3.0702
120	2.0791	3	90.5	6.3106	6.4	6.306	0.9060
140	2.1461	2	95.1	6.6546	6.7	6.653	0.4154
160	2.2041	1	97.6	6.9774	7.0	6.977	0.1311
180	2.2552	0	100.0	—	7.2	7.592	—

$$\bar{X}_p = \frac{\sum NW X_p}{\sum NW} = 1.7142,$$

$$\bar{Y}_c = \frac{\sum NW Y_c}{\sum NW} = 4.5978$$

$$\sum NW (X_p - \bar{X}_p)^2 = 1.4427$$

$$\sum NW (Y_c - \bar{Y}_c)^2 = 41.8933$$

$$\sum NW (X_p - \bar{X}_p) (Y_c - \bar{Y}_c) = 7.7410,$$

$$b = \frac{\sum NW (X_p - \bar{X}_p) (Y_c - \bar{Y}_c)}{\sum NW (X_p - \bar{X}_p)^2} = 5.3656$$

$$Y_c = \bar{Y}_c + b(X_p - \bar{X}_p) = 5.3656 X_p - 4.5999$$

$$X_p = m = 1.78915 \quad \text{When } Y_c = 5$$

1) Confirmation of line.

$$\chi^2_s = \sum NW (Y_c - \bar{Y}_c)^2 - \frac{\sum NW (X_p - \bar{X}_p) (Y_c - \bar{Y}_c)^2}{\sum NW (X_p - \bar{X}_p)^2} = 0.3579 < 11.070$$

$$\text{in the case } k=7, n=5, \quad X(0.05) = 11.070$$

2) Confirmation of "b"

$$g = \frac{t^2}{b^2 \sum NW (X_p - \bar{X}_p)^2} = 0.0924 < 0.1$$

$$(t = t_{\infty}(0.05) = 1.95)$$

3) Standard deviation of "m"

$$V(m) = \frac{1}{b^2} \left[\frac{1}{\sum NW} + \frac{(m - \bar{X}_p)^2}{\sum NW (X_p - \bar{X}_p)^2} \right] = 0.0010509$$

$$V(m) = 0.0324$$

$$m = 1.78915 \pm 0.03240$$

Table 2. Silver Impregnation for Reticulo-endothelial Cells.

- 1) Fix tissues in 10 per cent bromformalin.
- 2) Cut section at 6 microns.
- 3) Float on 5 per cent potassium cyanide for 1-3 hours.
- 4) Wash in three changes of distilled water briefly.
- 5) Place on ammoniacal silver solution for 10-30 seconds.
- 6) Reduce in 3 per cent borax formalin.
- 7) Wash distilled water briefly.
- 8) Fix in 5 per cent sodium thiosulfate for 5 minutes or longer.
- 9) Wash in water.
- 10) Fix to slide.
- 11) Remove paraffin, clear in xylene and mount in balsam. (Katsura S. et al)

に直線関係が認められた。そこで実験方法で記載した計算法で関係式を算出し Sd_{50} を求めた。

$$\text{I 群 } Y_c = 6.087 X_p - 6.145$$

$$m = 1.8306 \pm 0.0248$$

$$Sd_{50} = 67.7 \pm 3.8$$

$$\text{II 群 } Y_c = 6.597 X_p - 7.181$$

$$m = 1.8465 \pm 0.0255$$

$$Sd_{50} = 70.2 \pm 4.0$$

$$\text{III 群 } Y_c = 5.369 X_p - 4.399$$

$$m = 1.7508 \pm 0.0450$$

$$Sd_{50} = 56.3 \pm 5.5$$

$$\text{IV 群 } Y_c = 5.366 X_p - 4.600$$

$$m = 1.7892 \pm 0.0324$$

$$Sd_{50} = 61.5 \pm 4.4$$

Fig. 3. Growth curves of the tumors.

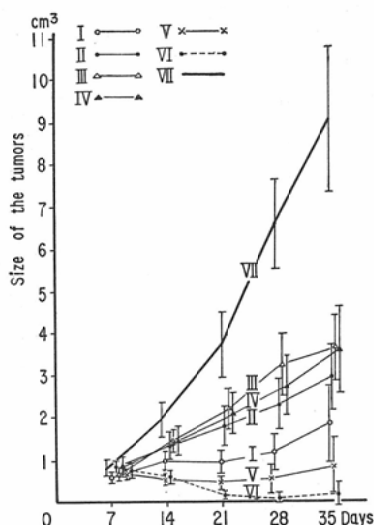


Fig. 4. Relationship between death rate and days after transplantation.

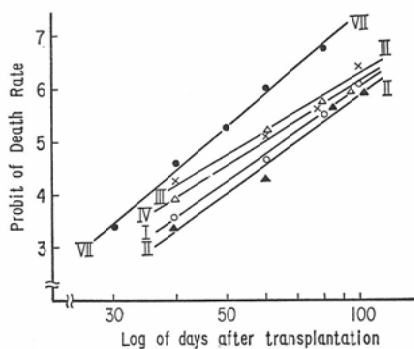
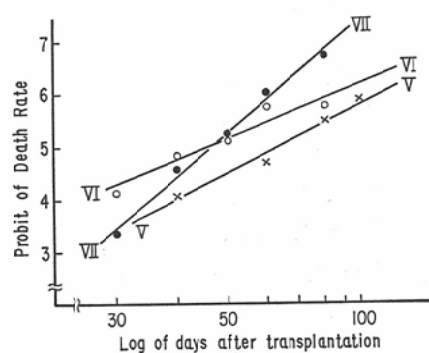


Fig. 5. Relationship between death rate and days after transplantation.



$$\text{V群 } Y_c = 4.579X_p - 3.399$$

$$m = 1.8210 \pm 0.0354$$

$$Sd_{50} = 66.2 \pm 5.2$$

$$\text{VI群 } Y_c = 3.947X_p - 1.624$$

$$m = 1.6785 \pm 0.0129$$

$$Sd_{50} = 47.7 \pm 1.4$$

$$\text{VII群 } Y_c = 8.342X_p - 8.871$$

$$m = 1.6628 \pm 0.0183$$

$$Sd_{50} = 46.0 \pm 1.9$$

ただし Y_c はプロビットで表わした死亡率, X_p は腫瘍移植後の生存日数の対数, m は $Y_c = 5$ の時の X_p である. 各群について求めた Sd_{50} を第6図に示す.

対照群の $Sd_{50} = 46.0 \pm 1.9$ に比較して, 各群の Sd_{50} の延長は I 群21.7日, II 群24.2日, III 群10.3日, IV 群15.5日, V 群20.2日, VI 群 1.7日となっている. これで見ると II 群の24.2日の延長がもつ

Fig. 6. 50% surviving days in the groups I-VII.

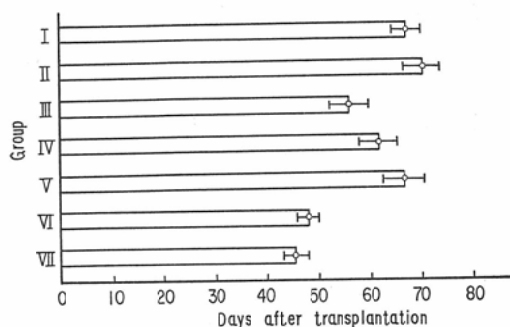


Fig. 7. Death rate curves calculated in the groups I-IV and VII.

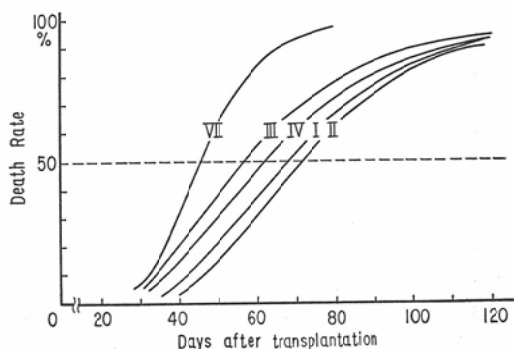
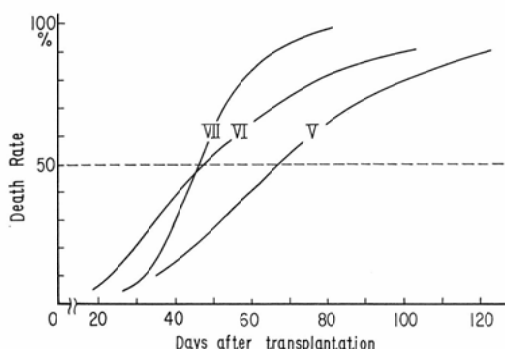


Fig. 8. Death rate curves calculated in the groups V, VI and VII.



とも良い成績となり、ついでI, V, IV, III, VI群の順で、VI群では対照群よりもわずかに1.7日の延長にすぎず、もつとも成績が悪い。各群の死亡の傾向をプロビット法で推計学的に処理をした死亡率曲線で示したのが第7図および第8図である。これで見ると各群ともS字状曲線を示し、I—V群ではいずれも死亡率曲線は対照群よりも右側にずれ、同一時期では常に対照群よりも死亡率がひくくなっていることがわかる。しかしVI群では40日付近で対照群の死亡率曲線と交叉し、照射後約40日まではVI群の死亡率がたかくなっており、40日以後では対照群の死亡率がたかく、VI群では早期に死亡する動物の多いことがわかる。

3) 組織学的検索

鍍銀染色：皮下移植腫瘍に桂らの鍍銀染色¹⁴⁾を行なうと、腫瘍細胞は鍍銀されないが、腫瘍組織、とくにその進展部の腫瘍細胞間および腫瘍周囲間質に種々の形態を示す鍍銀細胞が認められた。これらの鍍銀細胞は著明分岐樹枝状型、乏分岐樹枝状型、円型（第9図1, 2, 3）に大別でき²⁹⁾、著明分岐樹枝状型は主として腫瘍進展部の腫瘍細胞間に、乏分岐樹枝状型および円型は主として腫瘍周囲間質にみられた。

照射開始から5日毎の鍍銀細胞出現度を十、廿、卅として第3表に示したがその出現度は対照群ではおおむね十で中等度であり、腫瘍組織進展部では照射期間の短いI, V, VI群で十とひくい場合が多く、照射期間が28日のII群、25日のIV群では十～卅を示し、照射期間が45日と長いIII群では対照群とほぼ同様の傾向がみられた。

照射期間がもつとも長いIII群と対照群をのぞくと、照射期間の短いほど鍍銀細胞出現度はひくく、長いほどたかくなる傾向がみられた。

腫瘍周囲間質の鍍銀細胞出現度はV, VI群で照射後10日目より十～卅とたかくなり、II群で15日目から十となるほかは各群とも十の場合が多く、全般にひくくなっている。

Fig. 9. Photomicrographs of the metalophil cells.

(1) Branching type.

(2) Branching and spindle type.

(3) Round type.

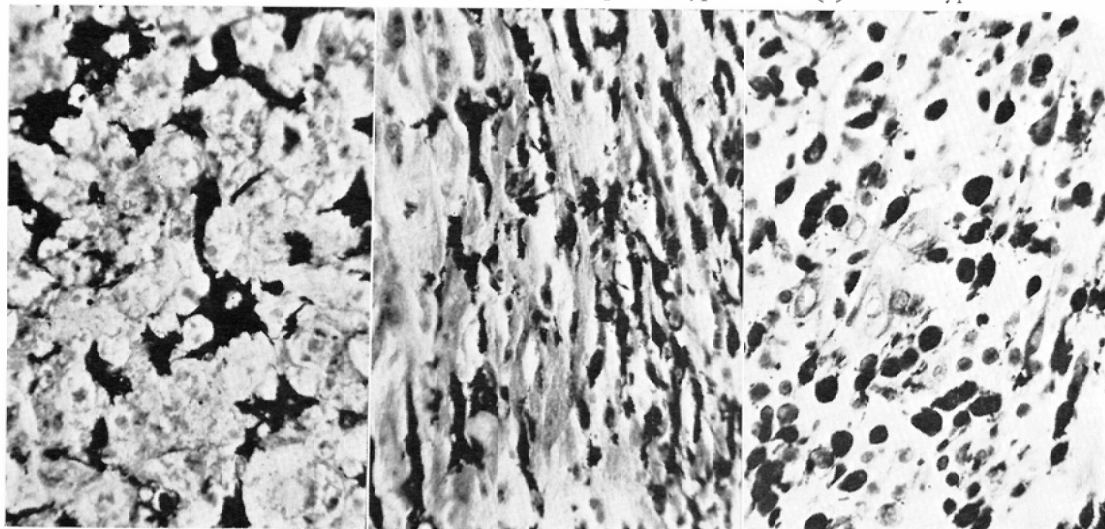


Table 3. Appearance of metalophil cells.

Group		I	II	III	IV	V	VI	VII
Tumor tissue	12	+	+	+	+	+	+	+
	17	+	+	+	+	+	+	+
	22	+	+	+	+	+	+	+
	27	+	+	+	+	+	+	+
Surround. tissue	12	+	+	+	+	+	+	+
	17	+	+	+	+	+	+	+
	22	+	+	+	+	+	+	+
	27	+	+	+	+	+	+	+

→Days after transplantation

ヘマトキシリン・エオジン染色：対照群では腫瘍は充実性増殖を示し、中心部は早期から不規則壊死巣を形成する。腫瘍細胞は比較的そろつた大きさで、腫瘍進展部に核分裂像を多く認め、壊死巣附近では核変性像を認める。

分割照射群では照射による腫瘍細胞の変化として、核の濃縮、空泡形成、破壊など、また細胞質の膨化、空泡形成などの変化を種々の程度に認めるが、その程度はI群でもつとも強く、次いでII群、IV群、III群の順に弱くなる。核分裂像はI群でもつとも少なく、II群、IV群、III群の順に多くなってくる。

1回照射群では照射による腫瘍細胞の崩壊は特に著明で、腫瘍細胞のほとんどは壊死におちいつている。壊死巣の一部に腫大した腫瘍細胞を認めるものもあるが、核および細胞質の変化が強い。また腫瘍組織周囲の正常組織の核変性像、細胞質腫大、壊死などの障害も高度である。これらの変化はV群よりもVI群に強く、核分裂像はほとんどみられない。

IV. 考 案

著者の実験のように、移植腫瘍に対して比較的長い期間にわたつて分割照射を行ない、その効果を観察するためには、腫瘍を動物に移植した際に自然治癒がなく、さらに担癌動物の生存期間ができるだけ長いことが望ましい。

山本ら³⁴⁾は Ehrlich 腹水癌を ddN マウスに移植した際、移植率がよく、また皮下移植によつて死亡時期はかなり延長して、1月以上にもおよぶと報告し、荻野²¹⁾は Ehrlich 腹水癌と Cb マウスの組合せで同様の結果を得ている。

著者の予備実験でも、ddN マウス50匹の右下腿皮下に約 5×10^5 個の Ehrlich 癌細胞を移植して、自然治癒をみた例はなく、腫瘍移植から死亡までの日数も平均40日以上となり、実験に充分利用し得るものと考えられた。

照射の効果判定については、腫瘍の大きさを効果を表現することが多く行なわれており、直接的な指標と考えられるが、著者の実験のごとく、照射総線量は等しくても照射期間が異なる場合は、腫瘍の発育速度だけでは比較を行ないがたい。荻野²¹⁾も述べているように、動物の生存日数は、担癌動物におよぼす照射と腫瘍の両者の影響を総合して表わしていると考えられる。そこで担癌動物の生存期間が著明に短くなければ、動物が死亡する前に照射が終了するために、照射期間が異なる場合でも比較を行なうことができる。

皮下移植腫瘍を最初に立体として表わしたのは Gayford & Clowes で、マウスの腫瘍の縦径および横径を測定し、腫瘍容積 $V = \frac{\pi}{6} (d_1 d_2)^2$ で示した。以後、Woglom の $V = \frac{4}{3} \pi r^3$ (r は平均半径)、Chambers & Scott の $V = \frac{4}{3} \pi r^3$ (a は長径、 b は短径) などがある²⁾。

これらのいずれの方法に従つても、腫瘍が正しく球状に発育するときは正確度が高いが、実際には皮下移植腫瘍の発育は正しく球状でないために、時にはかなりの誤差が生ずると考えられる。しかし、同一マウスについて経時的に腫瘍の大きさを測定するためには、外部計測以外に適当な方法はない。そこで本実験では正確を期しがたい腫瘍の厚さは用いないで、計測の比較的容易な長径および短径をノギスで測り、両者の相乗平均を平均直径として、 $V = \frac{4}{3} \pi r^3$ (r は平均半径) の式を用いて腫瘍の大きさを算出した。

生存期間を観察して照射の延命効果を比較するに際しては、比較的短期間内にすべての動物が死亡する実験であれば、平均生存日数を容易に算出して比較できるが、総線量 3,000～5,000 R の局所照射を行なつた本実験では、腫瘍の退縮をみて長期生存する動物も若干あり、たんなる算術平均

による平均生存日数では適切とは考えられない。そこで一般に癌患者の生存期間の対数が正規に分布することから、重みとプロビットの概念を応用した LD_{50} と同様の方法で計算する50%生残平均日数を用いて延命効果の比較を行なった。

腫瘍の発育抑制が治療効果の良い指標のひとつであることはむろんのことであるが、侵襲の大きい治療を行なった場合、腫瘍発育抑制は著明であるのに、 Sd_{50} が短縮したとすれば治療法としては問題があるわけで、かかる点からも Sd_{50} は治療効果の良い指標となり得ると考えられる。

分割照射の照射間隔についての基礎的研究として、足沢³¹⁾は酵母に対する紫外線照射の実験を行ない、細胞周期の分芽期の感受性が最もたかく、照射は分芽期かあるいはその直前に遭遇するように分割間隔を選ぶべきであり、また無暗に照射間隔を延長するのは不利な照射法となると報告し、細胞の生育周期を念頭において照射間隔を選ぶことの重要性を強調している。Paterson & Thompson²⁴⁾は培養した雛の線維芽細胞を用いて、連続照射、2時間および43~52時間間隔2分割照射を行ない、43~52時間間隔2分割照射の生存率が低かつたと報告し、Paterson, Gilberts & Mathews²⁵⁾はマウスを用いた全身照射の実験で LD_{50} を指標として、連続照射と2分割照射を比較し、後者の作用が強かつたと報告している。

固形腫瘍を用いた、比較的臨床での治療に近い実験的研究としては、Du Sault, Eyler & Burns⁸⁾が C_3H マウスの自然発生乳癌を用い、照射期間と照射総線量を同一とした実験で、週3回照射が週5回照射よりも発育抑制効果が強かつたと述べている。Du Sault¹⁰⁾は同じ材料で25日間に $667 R \times 12$ 回の照射を種々の間隔で行ない、週3回照射の治療率がもつとも良く、とくに治療初期に4日以上の間隔をとつた場合に治療率が悪く、これは細胞の回復との関連によるものであらうと述べている。

Barth, Boehmer & Wachsman⁵⁾はあらかじめ豚を用い、同一皮膚反応を起すように計算した $3,600 \sim 2,200 R$ を12, 24, 48, 72, 120時間間隔で、マウス尾部に移植した Ehrlich 腹水癌に照

射して、48時間間隔照射が発育抑制効果、生存率ともにすぐれている点に注目し、通常行なっている連日照射の代りに、隔日照射を行なえば治療上の簡便化と成績の向上がえられるのではないかと示唆をなげかけている。

荻野²¹⁾は Cb マウスと Ehrlich 腹水癌を用いて、72時間間隔照射(72群)、24時間間隔照射(24群)、分配照射(分配群)を行ない、延命効果は72群、24、分配群の順で、腫瘍発育抑制効果は24群、72群、分配群の順で全体的には72群の成績がもつともすぐれており、また治療効果の判定には延命効果が良い指標のひとつとなると述べている。

照射間隔の検討には、腫瘍細胞の倍加時間が正常皮膚細胞、腸管上皮細胞などの倍加時間などよりも長い点に注目し、通常行なわれている24時間間隔照射よりも、長い間隔をとつた照射を行なえば、正常細胞を確保して、その機能を維持しながら腫瘍細胞を減少せしめ、より良い成績の得られる可能性を示唆した報告もある¹⁸⁾³²⁾。

また照射間隔について、臨床的に検討した報告としては、Sambrook, Thackray & Woddyatt²⁶⁾は $500 R \times 2$ /週、 $200 R \times 5$ /週、 $1,000 R \times 1$ /週の照射法を臨床的、病理組織学的に比較を行ない、Epithelioma および乳癌で週2回照射法、基底細胞癌では週5回照射法の成績がよく、週1回 $1,000 R$ の照射は正常組織の局所障害が強く、腫瘍の治療には不利に作用すると述べている。御厨¹⁹⁾は食道癌で $200 R \times 5 \sim 6$ /週、 $300 R \times 3$ /週の照射法を比較検討し、臨床的には両者の間に差異を認めなかつたが、組織学的に前者の $5,000 R$ 以上と後者の $4,500 R$ 以上の症例では同様の効果を認めたと報告している。

著者の実験においても、分割照射群では延命効果と腫瘍発育抑制効果を総合してみると、72時間間隔照射によるⅡ群の成績がもつとも良く、Ⅰ、Ⅳ、Ⅲ群の順となる。Ⅱ群は腫瘍発育抑制でⅠ群に若干劣るが、 Sd_{50} では70.2日と最長となつている。Ⅰ群は短期濃縮照射であり、担癌動物に対する放射線障害が Sd_{50} に表現されたため、延命効果でⅡ群より劣つたものと考えられる。Ⅲ群は照射間隔が長く、その間に腫瘍細胞が障害から回復す

るため成績が不良となつたものと考えられる。

Ⅱ群およびⅣ群はそれぞれ28日、25日とほぼ同じ位の照射期間でありながら、腫瘍発育抑制効果、延命効果ともにⅡ群がすぐれている。このことは従来、時間線量相関により、照射期間と総線量との関係が重視され、同一期間に同一線量を照射すれば同一効果を期待されると考えられていたが、一方、分割回数、照射間隔、1回線量の関与も無視できないことを示している。平均週間線量を同じにした場合、分割回数を少なくして1回線量を多くした方が動物に対する致死効果は大であるとの河村¹⁶⁾、河野¹⁷⁾の報告からすれば説明されよう。

1回照射群では、Ⅴ群の Sd_{50} は対照群よりも20.2日延長し、腫瘍の発育抑制も著明である。Ⅵ群については局所照射とはいえ、過度の照射が二次的に全身に悪影響をおよぼしたため、腫瘍の発育は著明に抑制されても、 Sd_{50} は対照群とほとんど同様となつたものであろう。従来、治療可能比の概念により、1回大量照射はあまりかえりみられなかつたが、Ⅴ群の成績にみられるように、腫瘍の種類、発生部位によつては、有効な治療法となりうる場合も考えられ、また臨床的にも術中照射¹⁾、RALSによる強線短時間照射³³⁾にみられるような1回大量照射の行なわれる機会が多くなると考えられるので、その際の線量の決定が重要であることを示している。

動物実験と人癌はむろん同一に論じられないが、以上の結果からみても Du Sault⁷⁾ も述べているように、現在ひろく行なわれている24時間間隔照射と異なつた間隔の照射法が、より有効なものもあると考えられるので、腫瘍の種類、発生部位などに関してあらためて照射間隔、1回線量などの検討が望まれる次第である。

近年、癌の治療に際して、宿主の網内系と腫瘍の発育との間に密接な関係があるといわれている。ここでは網内系細胞を鍍銀する鍍銀染色を行なつて腫瘍移植局所の鍍銀細胞を観察した。網内系細胞は比較的放射線に抵抗力を持つといわれるが、本実験では3,000R～5,000Rの大量照射を受けているわけで、鍍銀細胞の出現度と延命効果、腫

瘍発育抑制効果との間に判然とした相関がみられなかつたのもそのためであると考えられる。

V. まとめ

マウス右下腿皮下に固形腫瘍 (Ehrlich 腹水癌移植) を作り、これに対し種々の間隔でX線照射を行ない、どのような線量配分が最もすぐれているかを検討し、次の結論をえた。

- 1) 腫瘍発育抑制は大体照射期間の短いものほど著明で、長いものでは弱い。
- 2) 延命効果は総線量が同じであれば、照射期間の極端に短いものと長いものでは不良である。
- 3) 腫瘍発育抑制の著明なものが、延命効果の点でもすぐれているわけでない。すなわち両者の間には直接関係が認められない。
- 4) 照射期間と総線量が同じでも1回線量が異なる (したがつて、照射間隔、分割回数も異なる) 場合には、効果が異なる。
- 5) 1回照射でも線量が適当であれば、かなりの効果を期待しうる。
- 6) 腫瘍移植部位の鍍銀染色を行なうと腫瘍組織内、周囲間質に鍍銀細胞を認めるが、腫瘍発育抑制効果、延命効果との間に判然とした関連は認め難かつた。

(稿を終るに際し、終始御指導と御校閲を賜つた恩師足沢三之介教授、大竹久助教授に深甚の謝意を表わすと共に、組織学的検索に御指導を賜つた本学病理学教室桂佐元教授に心から感謝いたします。)

本論文の要旨は第26、27、28回日本医学放射線学会総会で発表した。また第12回国際放射線医学会—1969、10、東京—で発表の予定である。

(本研究は昭和41年度文部省科学研究費の援助を受けた。感謝の意を表する。大竹久)

文 献

- 1) 阿部光幸他：腹部腫瘍に対する術中照射療法について (第1報) 脾頭部ならびに胆道系の癌に対する術中照射療法、日医放会誌、29、78～85、1969。
- 2) 安東洪次：医学研究動物実験法、朝倉書店、東京、昭和31年、602頁。
- 3) Atkins, H.L.: Massive single dose, weekly fractionation technique in treatment of head and neck cancer, Am. J. Roentgenol., 91, 50—60, 1964.
- 4) Baclesse, F.: Hyperfractionation, Am. J.

- Roentgenol., 91, 32—36, 1964.
- 5) Barth, G., Böhm, D. and Wachsmann, F.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Pausendauer bei der Strahlentherapie bösartiger Tumoren, Strahlentherapie, 109, 599—608, 1959.
 - 6) Bostein, C.: Reduced fractionation in radiation therapy, Am. J. Roentgenol., 91, 46—49, 1964.
 - 7) Du Sault, L.A.: Time-Dose Relationship, Am. J. Roentgenol., 75, 597—606, 1956.
 - 8) Du Sault, L.A., Eyler, W.R. & Burns, W.M.: Studies of the time-dose relationships, the effect of fractionation, Radiology, 71, 709—715, 1958.
 - 9) Du Sault, L.A.: The influence of the time factor on the dose-response curve, Am. J. Roentgenol., 87, 567—573, 1962.
 - 10) Du Sault, L.A.: The influence of time-spacing of fractionations on response to radiation, Am. J. Roentgenol., 91, 90—94, 1964.
 - 11) Ellis, F.: The dose-time relationship in radiotherapy, Brit. J. Radiol., 36, 153—162, 1963.
 - 12) C. W. エメンス (松田勝一訳): 医学と薬学のための応用推計学, 115—139頁, 共立出版, 東京, 1955.
 - 13) Fowler, J.F. & Stern, B.E.: Dose-time relationships in radiotherapy and the validity of cell survival curve models, Brit. J. Radiol., 36, 163—173, 1963.
 - 14) Katsura, S. et al.: Morphological studies on the reticuloendothelial system in tumor-bearing hosts, I. Silver impregnation for reticuloendothelial cells, J. Iwate Med. Ass., 16, 232—236, 1964.
 - 15) 川地莊兵衛他: dd系マウスの2, 3の特性について, 計画生産における生育およびエールリッヒ腹水癌感受性, 実験動物彙報, 39—45, 1956.
 - 16) 河村文夫: シンポジウム, 放射線治療における線量配分の生物学的再検討 (座長菅原努), 日医放会誌, 28, 729—730, 1968.
 - 17) 河野幸子: 時間因子の検討, マウスの致死効果に対する分割因子の実験的研究, 日医放会誌, 29, 93—106, 1969.
 - 18) 松沢大樹: シンポジウム, 放射線治療における線量配分の生物学的再検討 (座長菅原努), 日医放会誌, 28, 728—729, 1968.
 - 19) 御厨修一他: 食道癌の放射線治療における線量率の検討, 第28回日本医学放射線学会総会発表.
 - 20) Nias, A.J.W.: Some comparisons of fractionation effect by erythema measurements on human skin, Brit. J. Radiol., 36, 183—187, 1963.
 - 21) 萩野敬一郎: 実験腫瘍に対する放射線生物作用の時間因子について, 第1篇間隔因子と延命効果, 日医放会誌, 24, 1133—1140, 1965.
 - 22) 萩野敬一郎: 実験腫瘍に対する放射線生物作用の時間因子について, 第2篇線量と間隔因子, 日医放会誌, 25, 14—21, 1965.
 - 23) Oliver, R.: Theoretical implications of cell survival data in relation to fractionated radiotherapy treatment, Brit. J. Radiol., 36, 178—182, 1963.
 - 24) Paterson, E. & Thompson, M.V.: Time intensity factors in X-irradiation, Brit. J. Radiol., 21, 414—419, 1948.
 - 25) Paterson, E., Gilbert, C.W. & Mathews, J.: Time intensity factors and whole body irradiation, Brit. J. Radiol., 25, 427—433, 1952.
 - 26) Sambrook, D.K., Thackray, A.C. & Woodyatt, P.B.: Comparative study of radiotherapy techniques, Brit. J. Cancer, 4, 63—76, 1950.
 - 27) Sambrook, D.K.: Clinical aspects of fractionation and dose-time relationships, Brit. J. Radiol., 36, 174—177, 1963.
 - 28) Sambrook, D.K.: Split-course radiation therapy in malignant tumors, Am. J. Roentgenol., 91, 37—45, 1964.
 - 29) 里館良一: 担癌体における網内系細胞の形態学的研究, 岩手医誌, 18, 178—188, 1966.
 - 30) 菅原努 (座長): シンポジウム, 放射線治療における線量配分の生物学的再検討, 日医放会誌, 28, 726—733, 1968.
 - 31) 足沢三之介: 紫外線照射に対する細胞の放射線感受性に就いて, 日レ学会雑誌, 15, 259—326, 1937.
 - 32) 寺島東洋三: シンポジウム, 放射線治療における線量配分の生物学的再検討 (座長 菅原努), 日医放会誌, 28, 727—728, 1968.
 - 33) 若林勝他: 遠隔操作式 Afterloading 装置の試作 Remote Afterloading System について, 臨床放射線, 11, 678—684, 1966.
 - 34) 山本正他: エールリッヒ腹水癌実験法の再検討, 実験動物彙報, 50—55, 1956.
 - 35) 安河内治: 放射線効果の指標としての50%生存平均日数について (グルタチオンの防禦効果), 日医放会誌, 27, 691—696, 1967.