

Title	吉田肉腫皮内移植に関する実験的研究 第2報 皮内移植腫瘍に対するレ線の影響
Author(s)	中道, 五郎
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1960, 20(6), p. 1317-1329
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18836
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

吉田肉腫皮内移植に関する実験的研究 (第2報)

皮内移植腫瘍に対するレ線の影響

東北放射線医学教室 (主任 古賀良彦教授)

中道五郎

(昭和35年7月14日受付)

目次

- I. 緒言
- II. 実験材料及び実験方法
- III. 観察方法及び観察成績
 - 1. 肉眼的所見, 及び治癒率について.
 - 2. 腫瘍の縮少率について.
 - 3. 組織学的所見.
- IV 総括及び考按
- V 文献

I. 緒言

放射線感受性は、日常、吾々の行う悪性腫瘍の放射線治療の際特に問題となる重要な因子である。放射線治療も他の治療法と同様に、否より以上に健全な組織への照射を最小限に食い止め、病巣への集中照射のみを目的とするから、照射の際、目的とする病巣の放射線感受性が、止むを得ず共に照射される健全組織のそれより低い場合には、治療が困難となるからである。放射線感受性に関しては、古く1906年 Tribondeau et Bergonié が睾丸による実験成績から樹立した古典的法則があり、現在なお吾々の信奉するところであるが、其の後、数多くの実験及び臨床的放射線治療成績から、現在放射線感受性に対する概念は、大分混乱している様に思われる。

塚本, Ellinger 等の指摘する如く、放射線感受性の高低は必ずしも放射線治癒率とは正比例せず、むしろ Tribondeau et Bergonié の法則で示す如く、放射線感受性の高い腫瘍細胞は未分化の、しかも増殖能の大なる細胞であるから治癒後も再発或は転移等を生じ予後の悪いことが多いのである。これに関して Glücksmann (1948) は、

臨床経験例に対する照射腫瘍の組織学的検索による統計的観察から、放射線感受性 (Radiosensitivity) と放射線治癒性 (Radiocurability) とを明確に区別する態度をとり、此の両者は、腫瘍組織に対する限り決して平行しないと述べている。Glücksmann に依れば、感受性の高い腫瘍は、増殖の速かな、短命な未分化な細胞が腫瘍細胞群の大半を占め、且つ腫瘍の Anaplasie の強いのが特徴であり、この特徴は同時に腫瘍の転移形成を産む可能性が強いため、逆に Radiocurability は低下する。之に反し感受性の低い良性の組織像を呈するもの程 Curability は高いと記載している。

一方、腫瘍細胞の増殖を規定する諸因子の一つとして、細胞の環境、とくに Mesenchym の細胞に対する影響の問題は夙に注目せられ、Baue^r (19), Windholz²⁰⁾, Vermund, Mottarm, Lasnitzki, Glücksmann 等と外国文献にも記載多く、わが国でも癌発育とそれに対する間質の問題を病理組織学的に統計的に観察した今井²¹⁾, 赤崎²²⁾等の報告や、水上, 小山²³⁾等の皮下結締織に対するレ線照射の影響の実験、塚本等²⁴⁾及び網野²⁵⁾の腫瘍照射の予後と Röntgenfibrosis との相関々係の報告等枚挙に暇がない。腫瘍細胞が其の発生源を異にする時、其の放射線感受性を異にすることは既知の事実であるが、これに関して上記の Windholz (1947) は栄養的悪条件の中で発育し得た腫瘍細胞は、放射線感受性が低いと述べ、教室の松本も吉田肉腫腹水及び皮下移植腫瘍を用いてレ線抵抗性を追求した結果細胞のレ線抵抗性の変化は細胞自身よりむしろ、細胞周囲の生活環

境、即ち栄養状態並びに間質の相違が主なる原因であることを報告している。Glücksmann はまた、放射線感受性を推定する尺度として、腫瘍の肉眼的所見による縮小率をとりあげ、腫瘍の縮小率は、1) The natural life span of tumor cells, 2) The form and extent of necrosis, 3) The rate of resorption of the necrotic material の3つの要素により左右せられるとし、腫瘍の発生源地の機能状態を重要な因子として強調している。

吉田肉腫に関しても、塚本、北川等、塚本、北川、尾内、梅恒等²⁶⁾、網野、松本、金田等と、数多くの実験報告による諸家の成績があるが、著者は次の疑問を設定して実験を試みた。

1. 第1報の如く、皮内移植は皮下移植に比し増殖率が凡そ $1/2$ であり壊死形成像も強度であるが、レ線の感受性はどうかであろうか。
2. Radiocurability はどうかであろうか。
3. 腫瘍のレ線感受性と壊死形成像との間には何等かの法則性がないであろうか。

II. 実験材料及び実験方法

第1報の如く同様の実験操作にて全動物数49匹のラットの皮内に、純培養状態になった吉田肉腫腹水を同一ラットから採取して、これを各々細胞数約100万個づゝ注入する。全例を対照群10匹、1,000 r照射群7匹、2,000 r照射群8匹、3,000 r照射群8匹、4,000 r照射群8匹、5,000 r照射群8匹の計6群に分ち、皮内移植後1週間目、腫瘍の平均直径が凡そ10mmとなつた時、一斉にレ線照射を施行した。なお使用ラットは体重70

～100 g、主として雄のラットを用い、皮内移植に際し操作の困難性から皮下に隘血せるものはこれを除外した。レ線照射方法は、ラットは腹位に固定し、腫瘍及び其の周囲組織をも含めて直径3 cmの孔を鉛板に明け、これを照射部位に当てた。レ線照射装置は東芝製体腔管レ線装置TG-100-A I型、照射条件は二次電圧90KV、二次電流3 mA、濾過板なし、焦点皮膚間距離2 cm、分量510rとした。

III. 観察方法及び観察成績

1. 肉眼的所見及び治癒率について。

皮内移植後7日目にレ線照射を施行した後、連日、ラットの健康状態に留意し、然る後、一定時間に(第1報)で行つた方法と同様、ノギスを用い、皮内腫瘍の状態を詳細に見た上で腫瘍の平均直径を測定記載の上、後述腫瘍の縮小率を算定した。

皮内腫瘍照射各例の実験成績は、表1の如く、実験動物39例中有効例37例、うち腫瘍消失例25例(67.6%)と極めて高率を示し、又有効例から腫瘍死数を除いたものにつき消失例を求めれば、表1補正消失例では $25/28$ 例(89%)消失の高率である。尤も第1報で述べた如く、対照例10例中6例の自然消失例を見ている。然し表2に示す如く、腫瘍消失例の消失時期は、対照例に於て、平均26.7日、照射群は10.3～13.8日(平均12日)で有意差が認められ、照射群の消失例は自然消失例ではない様に考えられる。照射後の変化を見ても、照射群消失例は例外を除き、殆ど全部が極度に腫瘍の縮小を見てから脱落消失するのが普通である。

表 1

群	全動物数 (匹)	有効動物数	腫瘍消失例	非有効例	死亡数	腫瘍死数	補正消失例*
対 照	10	10	6 (60%)	/	4 (40%)	4 (40%)	
1,000r	7	7	4 (57%)	1 (14%)	3 (43%)	2 (29%)	4/5例 (80%)
2,000r	8	8	5 (63%)	1 (13%)	3 (38%)	2 (25%)	5/6 (83%)
3,000r	8	7	3 (43%)	1 (14%)	4 (57%)	3 (43%)	3/4 (75%)
4,000r	8	8	7 (88%)	0	1 (13%)	1 (13%)	7/7 (100%)
5,000r	8	7	6 (86%)	0	1 (14%)	1 (14%)	6/6 (100%)

* 補正消失例 = $\frac{\text{腫瘍消失例}}{\text{有効動物数} - \text{腫瘍死数}}$

表 2

群	腫瘍消失時期 (照射後) 日	平均日数 日
対 照	15~36	26.7
1,000r	13~15	13.8
2,000r	11~14	12.4
3,000r	5~17	10.3
4,000r	11~17	12.3
5,000r	10~13	11.2

表 3

照射後日数(日)	各群死亡 動物数(匹)			
	0~5	6~10	11~15	16~20
対 照 (4)	1	1		2
1,000r (3)	2	1		
2,000r (3)	2		1	
3,000r (4)	3		1	
4,000r (1)	1			
5,000r (1)	1			

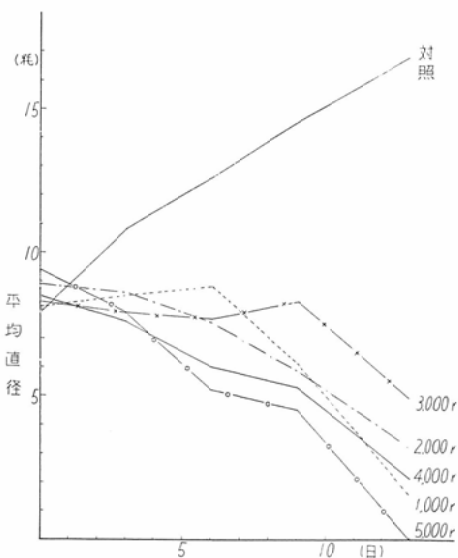
附図1 No. 6 同11日目, 脱落直後, 皮膚は瘻痕
治癒を示す。



表 4 照射後の腫瘍直径の平均の大きさの変動

群	対照	1,000r	2,000r	3,000r	4,000r	5,000r
照射時	7.9mm	8.1	8.9	8.3	8.5	9.4
3日目	10.8	8.5	8.6	7.9	7.6	7.9
6 "	12.6	8.8	9.5	7.7	6.0	5.2
9 "	14.5	6.1	6.9	8.3	5.3	4.5
13 "	16.8	1.5	3.2	4.9	2.1	0

図 1 同



これに反し対照群脱落例は、或る一定の大きさ迄増大して後、壊死像が其の大半を占めるに至り腫瘍の退縮脱落を見た。明に照射効果により脱落したものである。又死亡率は対照群 $4/10$ (40%)に対し、4,000 r 及び5,000 r 照射群は各々13%、14%と有意差の死亡率低下を示し照射効果がすぐれているかの如く見えるが、1,000 r 2,000 r 3,000 r 照射群に於ても、実際の非有効例は僅に各々1例であり、他は何れも腫瘍死である。しかも表3に示す如く、照射各群の腫瘍死例は何れも照射後5日以内に死亡したもので、剖検するに何れも早期遠隔転移及び局所淋巴腺転移の悪化等が死亡の原因であることが確かめられ、皮内腫瘍に対するレ線照射の効を見る暇もなく死亡した例と考えられた。(後述、腫瘍縮小率にはこれらの動物は測定対象としなかつた。)又腫瘍死数は、3,000 r 照射群を除き、一般に対照群より稍と低率を示している。

皮内腫瘍を照射すると、3,000 4,000 5,000 各 r 照射群は速に、1,000, 2,000 r 照射群は稍と緩かに反応し、其の大半は何れも漸次縮小、腫瘍は全く痂皮状となつて単に附着しているに過ぎない状態を保ち乍ら凡そ2週間後、漸くにして脱

表5 各群検査成績

No.	腫瘍発現時の平均直径	(K') 増大率	照射時の平均直径	(K'-b) 縮少率	腫瘍消失の日数	b
1,000r群	36	(4.6) mm	(0.0706)	(7.6) mm	(0.1179)	日
	52	5.7	0.1291	12.2	-0.0644	13
	53	3.5	0.0818	6.8	-0.0877	14
	54	4.4	0.1738	10.9	-0.0945	13
	55	4.3	0.1099	8.9	-0.0627	15
	平均	4.4	0.1237	9.7	-0.0773	13.8
2,000r群	33	6.5	0.1294	14.0	-0.0666	13
	35	4.3	0.0970	7.3	-0.0769	12
	43	5.4	0.1155	12.4	-0.1429	11
	45	(5.6)	(0.0993)	(9.6)	(0.0476)	
	48	4.3	0.1399	8.1	-0.0768	14
	49	4.8	0.1447	8.2	-0.0483	12
平均	5.1	0.1253	10.0	-0.0823	12.4	-0.2076
3,000r群	5	(5.2)	(0.1030)	(10.1)	(0.0117)	
	10	3.0	0.1021	5.1	-0.1979	5
	24	4.7	0.1222	7.1	-0.0966	9
	27	3.0	0.2054	9.2	-0.0174	17
	平均	3.6	0.1432	8.5	-0.1040	10.3
4,000r群	2	4.5	0.1429	7.7	-0.0806	11
	3	4.9	0.0964	7.9	-0.1039	11
	4	4.9	0.0879	6.8	-0.0360	14
	7	4.9	0.1371	7.7	-0.0439	11
	8	4.5	0.1387	9.2	-0.0627	17
	12	5.0	0.1314	12.5	-0.0582	12
	26	3.7	0.1464	6.9	-0.0737	11
	平均	4.6	0.1258	8.4	-0.0657	12.3
5,000r群	6	4.4	0.1550	9.8	-0.1041	11
	15	5.1	0.1397	9.8	-0.0821	10
	16	5.9	0.1077	8.8	-0.0317	11
	20	5.1	0.1343	9.9	-0.1084	13
	22	3.2	0.1623	9.0	-0.1469	11
	25	3.4	0.1986	9.4	-0.1457	11
	平均	4.5	0.1496	9.6	-0.1032	11.2

(註) 各平均値は () の No. を省く。

落する。(附图1) 脱落後の組織は、脱落直後見るに既に癒痕治癒を示している。脱落消失の時期は表2に見る如く、3,000 r 照射群が10.3日で最も短かく、次いで5,000, 4,000 r 各照射群となっているが何れも、さ著明な長短の差はない。

又、照射後の腫瘍の平均直径の変動を経時的に観察するに(表4)、(附图1)の如く、対照群に比して何れも、照射群各例の平均直径の平均は、著

明な減衰傾向を示している。附图1で見る如く、5,000 rが最も有効で、3,000 rが最も非有効の観を呈しているが、至細に見れば、照射後減衰態度に移らんとする時期には、1,000 rが一旦稍々上昇して後始めて減衰に移行し、2,000, 3,000 rは各々始めから緩やかに下降し、4,000, 5,000 r各照射群に至つて始めて急激に始めから下降するのが見られる。対照群は緩慢乍ら、なお休みなく増

大しているのが見られる。なお予測したことであるが、体腔管レ線照射の際も、ラットの防禦は充分施したが、放射線障碍のラットは1例も経験しなかつた。

2. 腫瘍の縮小率について.

第1報で既述の如く、皮内腫瘍は周囲環境の強い抑制作用を蒙る結果、壊死を形成し、腫瘍細胞の増殖率の低下するため腫瘍も容易に増大し難い。今、概念的に考えれば、腫瘍増殖(率)因子を ΔW とし、壊死形成(率)因子を ΔN とすれば、 $\Delta W = \frac{[\Delta k]}{\Delta N}$ となり、本来の増殖(率)因子 $[\Delta k]$ は $\frac{1}{\Delta N}$ だけ制約される結果 ΔW なる低い増殖率を示すことは既に第1報で推論したが、今これにレ線照射を施行した場合は、腫瘍の照射による障碍(率)因子 $[\Delta B]$ を考えれば、照射後の腫瘍の増殖率 ΔW_B は、

$$\Delta W_B = \Delta W - [\Delta B] = \frac{[\Delta k]}{\Delta N} - [\Delta B] \dots (1)$$

として表わし得る。即ち照射により見掛け上、腫瘍の増殖が停止したかの如く見えても、増殖せんとする潜在力は腫瘍細胞が完全に、全滅しない限り存在すると考えた方が妥当と思われるからである。

今、腫瘍の最初の平均直径を C_0 、増大率を K 、任意の時間 t に於ける平均直径を C とすれば、

$$C = C_0 e^{Kt}$$

時間 t_b にて照射したとし、腫瘍の障碍係数(或は縮小率)を $-b$ とすれば、 t_b に於ける腫瘍の平均直径 C_{B_0} は

$$C_{B_0} = C_0 e^{kt_b}$$

扱而、(1)式に述べた如く、腫瘍は潜在性の増大率を保ちつゝ、一定の障碍を示すとすれば、Lea の指摘する如く、腫瘍は指数函数的に減衰縮小すると考えた方が妥当であるから、任意の時間 t に於ける腫瘍の平均直径 C_B は、

$$C_B = C_0 e^{kt_b} \cdot e^{kt} \cdot e^{-bt} = C_0 e^{kt_b} + (k-b)t = C_{B_0} e^{(k-b)t} \dots (2)$$

の如く縮小(或は)増大するものと考えられる。即ち(1)式と全く一致する。今皮内腫瘍の

増大率は、第1報で既述の如く、

$$K \left(\frac{3n^2 - 3n + 1}{n^3} \right)$$

$$C_B = C_{B_0} e^{\left\{ K \left(\frac{3n^2 - 3n + 1}{n^3} \right) - b \right\} t} = C_{B_0} e^{(k' - b)t} \dots (3)$$

で表わされる。

但し

$$k' = k \left(\frac{3n^2 - 3n + 1}{n^3} \right)$$

皮内移植腫瘍の縮小率を算定するには、毎日一定時刻に施行した平均直径の測定値を基礎とし、第1報で行つた方法(増大率測定時に)と同様に、最小自乗法を用いて算出した。各例の成績は表5に示される通りである。 k' は腫瘍の照射時に至るまでの増大率から算定した増大率であり、 $k' - b$ は(3)式で示される各皮内腫瘍の縮小率である。(3)式で又示す如く k' は皮内腫瘍の増殖率であり、 b は其の障碍率であるから、 $(k' - b)$ は皮内腫瘍本来の縮小率を示し、且つ b は照射線量及び線質等により決定されるという二義的因子と解してよいであろう。

今、線量による b の差を見るべく、表5の如く b の、各群の平均値をとつて見ると、表5の如く、 $-0.1915 \sim -0.2528$ となり、5,000 r 照射群最も大であるが、次いで、3,000r 2,000r 1,000 r の順で、4,000 r 照射群が最も小さい。又 $(k' - b)$ を見るに $-0.0657 \sim -0.1014$ で、3,000 r 最も大で次いで、5,000r 2,000r 1,000r 4,000 r の各照射群の順となり、やはり4,000 r 照射群の値が最も小さい。各群の増大率平均は、0.1237 ~ 0.1496 で、5,000 r 3,000 r 4,000 r 2,000 r 1,000 r の順となつている。今、これらの実際の各例の照射後の変化を図示したのが図2, 3, 4, 5, 6である。図2のNo.36, 図3のNo.45, 図4のNo.5の3例を除き、曲線末端の翌日、全例が腫瘍の脱落を見ている。図を見て注目されるのは、図4のNo.27, 図6のNo.16が何れもかなり大きな直径を示しつつある翌日、脱落していることである。これは腫瘍計測上、外側から見ても、内部の治癒機転が不明のため、外側に腫瘍が痂皮状となつて附着している以上は、腫瘍として計測

図 2

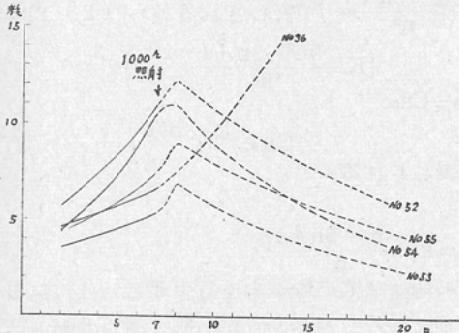


図 5

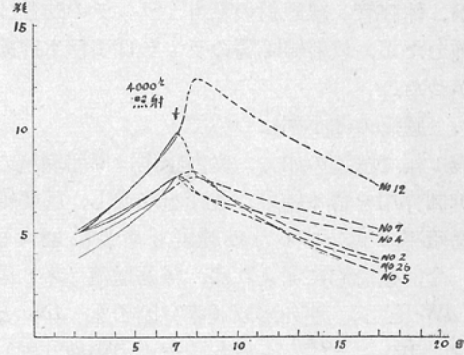


図 3

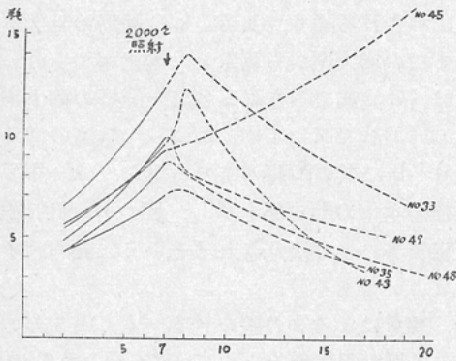


図 6

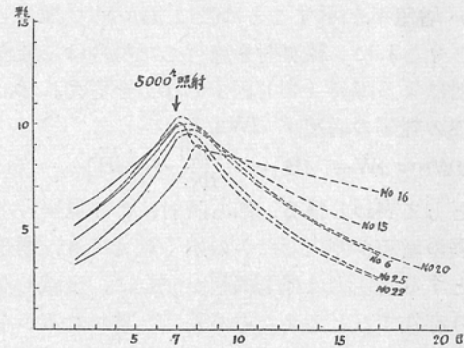
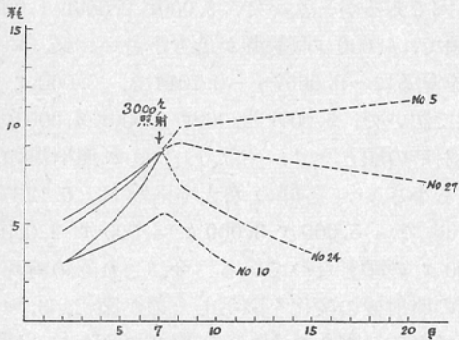


図 4



するため、かゝる事態をも招く結果となつたのである。又、1,000 r 2,000 r 3,000 r に各々1例づゝ非有効例が含まれていることが分る。しかし表5に見る如く、照射後レ線の効なく増大する率は、No.36, No.45, No. 5の順となり、この順では、3,000 r が最も効果のある感を与える。又、1,000r 2,000r 照射群では殆ど全例が、照射

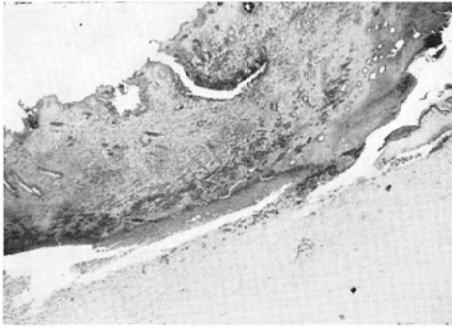
後、縮小することなく増大し、然る後漸く縮小を開始し且つ其の減衰度は図で殆ど変わらないが、3,000 r にして照射後直ちに縮小を始める様になり、4,000 r 5,000 r 照射群では殆ど確実に照射直後に下降し且つ其の勾配も若干急峻である。これらの状態は図1でも見られる。図で見る限りは各群とも殆ど同様な勾配を示し、なだらかな曲線を描き、僅かに4,000 r 5,000 r が確実性ある照射効果をもたらしたという感が深い。

3. 組織学的所見

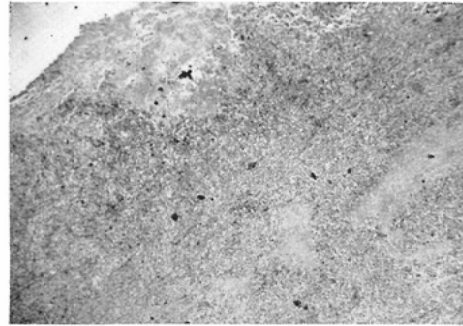
皮内腫瘍レ線照射後2週目、各群から各々1例づゝ、腫瘍を摘出し組織標本作成の上、照射効果を調べた。(対照第1報参照)

1,000 r 照射群 No. 55(照射後14日目, 附图2) 平均直径4mm. 肉眼的所見で痂皮状となつて居り脱落寸前であるが、腫瘍は殆ど全体が痂皮であり、両側から腫瘍にくびれが生じ脱落せんとして

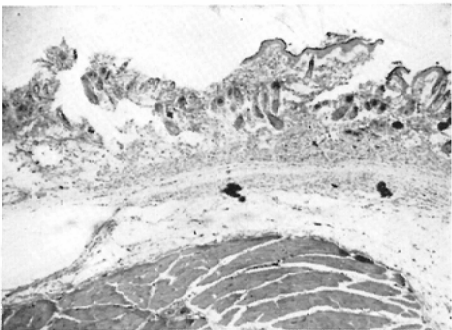
附図2 No. 55 1000r 照射後2週目



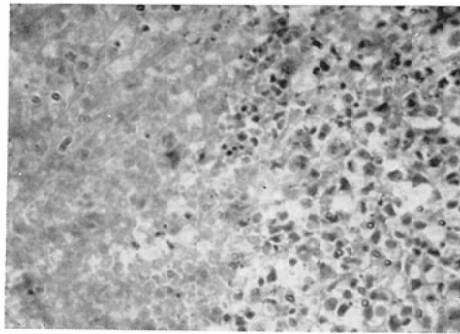
附図6 5,000r 照射後, No. 6



附図3 No. 43 2000r 照射後2週目.



附図7 5,000r 同強拡大



附図4 No. 5 3000r 照射後2週目, 腫瘍直径4mm, 脱落寸前.

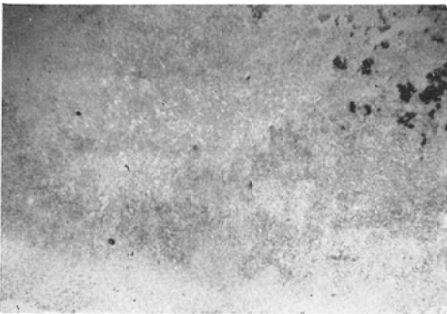


いる。腫瘍細胞は殆ど見られない。既に腫瘍は治癒と見做しても良いと考えられる。

2,000 r 照射. No. 43. 腫瘍は既に脱落, 瘢痕治癒の状を呈している。(附図3)

3,000 r 照射. No. 5. 平均直径11.5mm. 図4に見る緩やかな増殖をしている例で肉眼的に見ても壊死像が強い。組織所見でも, 腫瘍の深層に迄壊死が達し, 表面は痂皮状となり, 腫瘍細胞の層は壊死集のため押されている感である。この例は前述の如くレ線の非有効例に入れたが, 剖検でも転移像なく, 恐らく脱落治癒したことと思われる。(附図4)

附図5 No. 14 4000r 照射後2週目, 腫瘍直径11.5mm.



4,000 r 照射, 5,000 r 照射. 何れも細胞の破壊像が強く見られる。(附図5, 6, 7)

上記組織所見より, 各照射群とも, 対照例に比し, その壊死像が著しく強く, 且つ腫瘍細胞は何れも消失して居る。皮内腫瘍の組織所見での特徴は, 腫瘍が痂皮を形成して脱落して始めて其の治癒状態を知り得ることである。1,000 r 照射の例

は、痂皮を測定し、腫瘍として考えていたのであるが、組織所見では既に治癒していることが分る。

VI. 総括及び考按

1. 腫瘍の縮小率算定の際における、腫瘍の平均直径測定法の是非及び腫瘍直径減衰曲線に対する補正の1方法について. :

既に第1報で述べた如く、腫瘍の平均直径測定により腫瘍全体の増大率を求めることは、皮内腫瘍の場合は、其の増大進展が著しく限定され、主として表皮と平行なる方向にのみ増大し、腫瘍全体としてはむしろ楕円に近い形をとるため、平均直径により腫瘍を球と假定して増大率を求める際は誤差が伴う。しかも、レ線照射後の腫瘍を、其の平均直径を以て縮小率を逐う際は、前述の如く、第1に、照射後の腫瘍の変化が非照射群に対し著しく大なること、第2に腫瘍は其の全例が、腫瘍其れ自身痂皮となつて脱落し、然る後始めて治癒の実状が分るからである。外面からの計測という一つの方法をとつた以上、痂皮の状態であっても飽く迄も其の内部の実状が分らぬ限り腫瘍として計測するのが正しいと考えられる。従つて皮内腫瘍の内部にあつて、レ線照射の結果、速に行われている反応を知るために、緩やかな減衰曲線を如何に分析すべきであろうか。先に呈示した図2, 3, 4, 5, 6に見られる如く、腫瘍は前日迄最低2mm, 最高8mmの直径を有し乍ら翌日は完全に消失している。消失現象は生体内にあつては連続現象の終点に過ぎず決して不連続ではあり得ないのであるから、常識的に言えば、腫瘍は其の消失以前に死亡していたと見做さるべきであり、又、或は、著者の得た減衰曲線とは全く異なる縮小を本質的には示しているのであろうと推測される。然し何れにしても、潜在する真の曲線は腫瘍の平均直径による減衰率より劣ることはあり得ないことであり、又、細胞群の死亡はおそくとも腫瘍脱落の前日には完成されていたと考えても誤りはない様である。従つて著者は、上述の意味で、平均直径曲線の補正を若干試みた。

表5に見られる如く、縮小率は各群とも何れも

図7 各照射美平均補正曲線

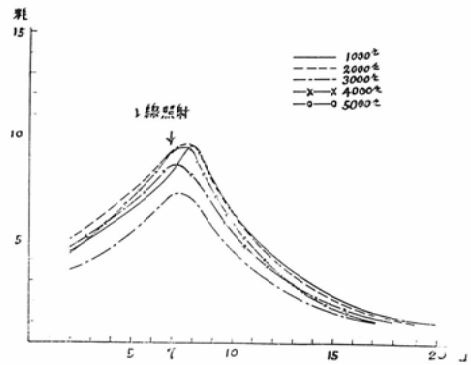
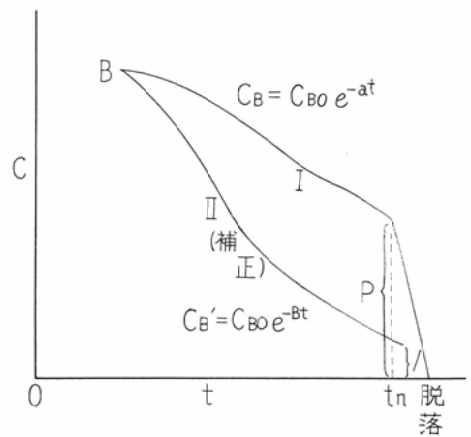


図 8



増大率より低い。従つて図2~6に見る如く、各減衰曲線とも殆ど直線状である。(第1報参考)しかし、求める補正曲線は図8に於いて、曲線Iの上方にはなく下方にのみ存在し得ると考えられるから、縮小率は求められた算出値と比べより大なる筈である。しかし、B点と t_n を結ぶ直線が求める曲線に等しいという根拠もあり得ない。故に著者は脱落前日 t_n にて、平均直径1mmの大きさを假想し、原曲線上及び補正曲線上の平均直径の各々の比が P : 1 なる定常比を保ち得る曲線の減衰率を以て、補正縮小率とし、最も寛大であると推測される補正を試みて見た。こゝにPは原曲線の t_n に於ける平均直径の大きさである。

今曲線 I を $C_B = C_{B0} e^{-at}$, 補正曲線 II を

於て、 $C_{B'} = C_{B_0} e^{-\beta t}$ と表せば、 tn に

$$\frac{C_B}{C_{B'}} = \frac{e^{-\alpha tn}}{e^{-\beta tn}} = \frac{p}{1} \therefore e^{(\beta-\alpha) tn} = p$$

$$(\beta-\alpha)tn = \ln p \therefore \beta = \alpha + \frac{2.3 \log p}{tn}$$

…………… (4)

即ち β は求める補正曲線 II の縮小率である。

(4) 式を用い、表 5 の縮小率を各例につき補正をし、其の平均をとつて見ると表 6 の如く、縮小率 $k'-b$ は依然として 4,000 r が最も低く順位が変らず、他は補正で前に比し、5,000 r 2,000 r 3,000 r 1,000 r 各照射群の如く順位が入れ変わり、5,000 r が最高値を示している。しかし障碍係数 b は、5,000 r が -0.3948 と主位を占めるが、次いで 3,000 r 2,000 r 4,000 r 及び 1,000 r の順で 1,000 r が最下位である。今これらの b の比率を見るに、2,000 r : 1,000 r = 1.048, 3,000 r : 2,000 r = 1.05 であり、假に 3,000 r の b 値を 1.05 倍すれば其の値は 0.3760, 更に 1.05 倍すれば 0.3948 となり全く偶然的に 5,000 r の b 値に一致する。実験値では 4,000 r は 0.3364 の値を取っているが、之は實際上、4,000 r 照射の際は実際の照射効果も良効であり、表 1 の如く其の腫瘍消失例は 88% と各群の最高を示し、又表 4 にも見る如く腫瘍の平均直径の大きさ、照射後の変動も極めて理想的であるだけに、縮小率並びに障碍係数の小さいことは誠に理解に苦しむを得ないが恐らく平均腫瘍直径の測定法による悪戯かとも思われる。こゝに著者の取つた腫瘍増殖の尺度として採取した腫瘍直径測定という所謂間接的な手段の限界がある様に思われる。更に考究すべき点と思われる。しかし何れにしても障碍係数 b が 1,000 r を基礎として 1.05 倍づゝ増加しつゝある傾向は有意の所見として認めて然るべきであろう。D.E. Lea²⁷⁾ は、不活性化線量を或る種の生物体の集団に見出した時、任意の線量を D 、不活性化線量を D_0 とする時、生物体の最初の数を n_0 とし、生残率 n は $n = n_0 e^{-\frac{D}{D_0}}$ の式に従い、指数関数

的に減少すると記載しているが、著者の扱つた実験の如く、同じ生物体でも集団が異れば各々異なる増殖率を有し、決して Lea の言う如く単純な減少は示さないのではないかと思われるが、著者の実験値では表 6 の如く、縮小率其のものは必ずしも規則正しい値をとらなかつたに拘らず、線量増加に伴う b の増加は Lea の述べる如く比較的規則正しい比率を守っている様に思われる。即ち、 b は放射線の作用を表わすことは勿論であるが、細胞自身により値づけられるもの、換言すれば、細胞の感受性及び細胞周囲の組織の状態で意味づけられ、且つ両者の相関々係により腫瘍群個々に対する一つの感受性指数となつて表れるのではないかと思われる。

2) 皮内腫瘍の放射線感受性について。

(3) 式より

$$NB = NB_0 e^{\left\{ K \left(\frac{3n^2 - 3n + 1}{n^3} \right) - b \right\} t}$$

(NB: 総細胞数)

今、 $NB = NB_0 e^{-1}$ になれりと假定し、グラフの横軸に照射後日数、縦軸に b の値をとり、 $n = 1$ なる時、 $K = 1$ とし、 $n = 1, 2, 3, \dots, 10$ の値を代入して

$$\left\{ K \left(\frac{3n^2 - 3n + 1}{n^3} \right) - b \right\} t = -1$$

なる時の t, b, n 間の関係を図 9 に示す。(表 7 参照) 腹水は、第 1 報で述べた如く吉田内腫移植腫瘍のうち、最も増殖率の高いものとしてこれを $n = 1$ とすれば、皮下は $n = 3.4$ 、皮内は 7.0 に概当する。 t, b, n 間の数値的關係は表 7 に示される。今、皮内腫瘍各照射群につき t, b の關係を実験値並びに表 7、図 9 により算出された計算値とで比較すると、表 8 の如くなる。表 6 の b 値は平均直径に対するものであるから、総細胞数(或は腫瘍体積)の際は、 b は 3 倍、 t は逆に $1/3$ として考えるから、共に換算すれば b 値は表 8 の如く、実験及び計算値何れも相似た成績を示し、其の差は各照射群とも小数点第 2 位以下の差となり各群につき各々其の差は 2.4%, 2.1%, 3.1%, 0.2% 2.9% と何れも誤差の域であり、実験補正曲線により算定された b の値が極めて正しい

図 9

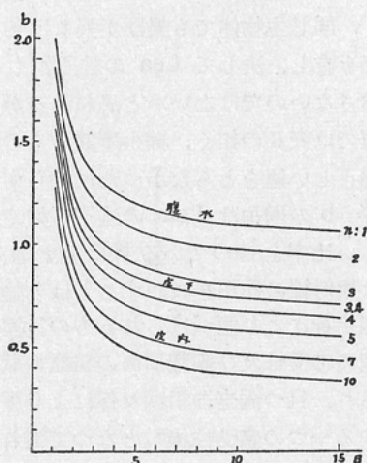


表 6 補正曲線に於ける $\left. \begin{matrix} K'-b \\ b \end{matrix} \right\}$ 値平均

照射群	$K'-b$	b	$CB=CBoe^{-1}$ なる時の時間 (日)
1,000r	-0.2015	-0.3252	4.96
2,000r	-0.2155	-0.3408	4.64
3,000r	-0.2149	-0.3581	4.65
4,000r	-0.2106	-0.3364	4.87
5,000r	-0.2452	-0.3948	4.0

ものゝ様に考えられる。図9は、著者が第1報で述べた如く、腹水、皮下、皮内各腫瘍について図の如く設定したものに、(3)式の理論式を合せ単に、これに任意の数値を代入したものなるに上記の如く、実験値と全く一致したことは、理

表 7 $NB=NBoe^{\left\{ K \left(\frac{3n^2-3n+1}{n^3} \right) - b \right\} t} = NBoe^{-1}$ なる時の b の値、但し $K'=K \left(\frac{3n^2-3n+1}{n^3} \right)$, $K=1$

照射後日数(日)	1	2	3	4	5	10	15
$n (K')$							
1 (1)	2.0	1.5	1.33	1.25	1.2	1.1	1.07
2 (0.875)	1.875	1.375	1.205	1.125	1.075	0.975	0.945
3 (0.704)	1.704	1.204	1.034	0.954	0.904	0.804	0.773
3.4 (0.645)	1.645	1.145	0.975	0.895	0.845	0.745	0.715
4 (0.578)	1.578	1.078	0.908	0.828	0.778	0.678	0.648
5 (0.488)	1.488	0.988	0.818	0.738	0.688	0.588	0.558
7 (0.369)	1.369	0.869	0.699	0.619	0.569	0.469	0.439
10 (0.271)	1.271	0.771	0.601	0.521	0.471	0.371	0.341

表 8 総細胞数に対する b 値の実験値と計算値

群	b	実験値	計算値
1,000r		-0.9756	-0.9999
2,000r		-1.0224	-1.0444
3,000r		-1.0743	-1.0401
4,000r		-1.0092	-1.0115
5,000r		-1.1844	-1.1496

論式の正しさを示すものであり、且つまた、表6, 8, 図9に示される如く、 b は腫瘍が不活性線量とも名づくらるべき線量を照射された際の、皮内腫瘍独自の障害係数即ち感受性係数と見做して構わないのではないかと考えられる。皮内腫瘍に対する皮下並びに腹水の b , 即ち感受性係数は、37%線量に於て皮内の -0.9~-1.2 の域に対比

し、皮下は -1.2~-1.4, 腹水は -1.6~-1.8 と計算される。皮下は皮内に比し 1.3倍、腹水は凡そ 1.7倍の感受性を有するものと考えられる。前述皮内各照射群の b 間には、凡そ1.05なる比率が存在したことゝ思い合せると、既に著者の假定した、 b は細胞の増殖性並びに細胞周囲の組織により制約せられて其等の被照射体の独自の値を示し、且つ照射線量により一定の比率で増大するという二元的な存在であると述べた推論もやゝ正当化されたかの如く感じられる。

Glücksman の記載している如く、放射線感受性は勿論、Radiocurability とは本質的に氷炭相容れず平行しないものと思われるが、又一面、放射線感受性は腫瘍の放射線治療の際 Radiocur-

ability を推定するには最大の根拠となり、且つ又照射術式、線量及び線質等の工夫により、より佳良なる治療成績を期待すべき際重要な治療計画上の足がかりとなるものと思われる。既述の如く Glücksmann 等は、細胞生得の寿命、腫瘍に於ける壊死像の発生様式と其の強度並びに壊死巣に対する組織の吸収能の三つが放射線感受性を左右する因子であることを述べているが、壊死形成の腫瘍の放射線感受性に影響するところも大であると思われる。著者は第1報で、壊死像の腫瘍増殖に対し密接なる関係を有することを述べたが、それと同様、放射線感受性にも重要な関係を有することと思われる。今、照射後、腫瘍が $-ΔWB$ なる縮小(率)因子を示すとすれば、(1)式より $-ΔWB = ΔW - [ΔB]$ であり縮小因子 $-ΔWB$ は、増大(率)因子 $ΔW$ 及び照射による障碍因子 $[ΔB]$ の二つの因子の函数である。又 $[ΔB]$ は細胞の状態によつて制約されるから

$$[ΔB] = ΔWB + ΔW = ΔWB + \frac{[ΔK]}{ΔN} \quad \text{即ち,}$$

$$[ΔB] = \phi \left[\frac{[ΔK]}{ΔN} \right]$$

となり、 $[ΔB]$ は細胞本来の増殖率大なる程大であり、且つ壊死発生率大なる程小となる関係を示している。換言すれば、 $[ΔB]$ 即ち b は放射線感受性係数と見做しても良いと考えられ、見掛けの縮小率と本来の増殖率との和によつて表わし得る。例えば、上記の式に於て、腹水の時は $ΔN = 1$ であるから同一線量を与えると、皮内、及び皮下腫瘍より感受性は高いこととなる。図9の双曲線は又、照射後日数が短い時は、各々の放射線感受性の差が少く、日を経るに連れて其の差大なるを示す。即ち、照射後短時間で Noe^{-1} を惹起せしめる大線量では感受性の差が少く、同じ37%線量でも Noe^{-1} たらしめるに照射後長時間を要する少ない線量では各々の放射線感受性の差は大となる。例えば照射後15日にして Noe^{-1} たらしめる線量では、腹水の b は皮内の2.4倍、皮下の1.5倍、皮下は皮内の1.6倍と其の差が大となる。教室の松本は皮下移植腫瘍にて、吉田肉腫細胞の分裂係数の変動を見るべく分裂遅延線量(松本は臨界線量と述べている)をレ線照射した実験では、

分裂細胞数の減少は照射後、腹水に比し稍々緩やかに下降することを述べているが、上記200~300 r の臨界線量では、両者の間に大なる放射線感受性の差のあることが推定される。このことは臨床的に現行の放射線治療では、腫瘍に対し、大線量照射は行っていないから放射線感受性の差が腫瘍の種類及び性質により大きく表われるのだと思われる。吉田肉腫に関する放射線感受性と其の発生母地に関する実験で、塚本等は腫瘍を悪栄養の条件下に於て、其の増殖能の阻害されることを見たが、其の放射線感受性の低下する状態は、 P^{32} を用いても終に確認し得なかつたことを報告している。又、逆に吉村²⁸⁾は吉田肉腫、白淵肉腫、及び武田肉腫の3種の腹水型腫瘍を用いての実験で、放射線感受性は速やかな増殖を行うもの程小であることを記載している。

前述せる著者の補正曲線に基き、各群の平均をとり、それを曲線に描いたのが図7である。一見何れもなだらかな照射後の減衰を示し殆ど其の差を認めず僅かに、5,000 r 照射群が抜きん出ているだけである。このことは表6に於て縮小率($k'-b$)の値に表われて居り、又、図1にも同様の傾向が見られる。たゞ、1,000 r 2,000 r 各照射群は何れもレ線照射後、直ちに下降することなく、一旦上昇して後始めて下降を見ているに反し、他の各照射群は何れも直後に直ちに縮小を始めている。線量の差が其のまま表われているものと解される。又、各照射群とも何れも其の終端は照射後10~13日の間に寄り集まり、線量の差により余り有意の差を見ないことは、一つには、皮内腫瘍の放射線感受性が低いこと、更に今一つには平均直径測定により腫瘍増大を算定することにより、間接的に腫瘍細胞の実態を探らんとする方法論に問題があり、既述の如く補正を行つてなお且つ補正以前の測定法に誤差の原因がひそんでいるものと思われる。吉田肉腫腹水に対するレ線照射の効果に関しては、其の実験報告は多く諸家の成績があるが、皮下移植腫瘍への致死線量照射に関しては、塚本、北川がラザウム照射、網野がレ線照射、永野が体腔管レ線照射を行つた実験がある。塚本、北川は移植後5日目直径約2.5cmの大きさに発

育した吉田肉腫皮下結節に毎時10mg, 計30時間, 腫瘍中心部に於ける病巣線量凡そ2,600 r を照射し約3週日後, 組織学的に全く viable cells を見ざることを証明しているが, 腫瘍の大きに関しては記載していない. 又網野は深部治療用線質のレ線を用い, 表面線量3,000 r を皮下結節に照射しやはり viable cells を組織学的に証明せぬことを述べているが, 腫瘍の大きに関する報告はない. 腫瘍の大きを中心に, 体腔管レ線装置を用い, 著者と同様な照射を行った教室の永野²⁹⁾の実験では, 3,000 r で稍的的確な効果が表われ, 5,000 r で確実に作用すると報告しているが, Radiocurability に関しては, 皮内に比し遙に劣るようである. 放射線感受性に劣つても Radiocurability の高いことは皮内の皮下腫瘍及び腹水吉田肉腫に対する一つの大きな特徴であると思われるが, このことに関しては, 吉田の記載している如く, 皮内移植の際に於ける細胞周囲の強い抑制作用のため, 腫瘍細胞が増殖能の低下を余儀なくされる結果, 良性の腫瘍として働くため, 放射線感受性は低下するが Curability は高まるものと解され, Glücksmann の推論とも一致する.

即ち(1)式の

$$\Delta W_B = \frac{[4K]}{\Delta N} - [4B] \quad \text{に於いて,}$$

ΔN は Radiocurability の鍵を握る重要な因子と解される.

結 語

1. 著者は吉田肉腫皮下移植腫瘍に体腔管レ線照射を試み, 1,000 r 照射群に既に著明な治癒率を見た.

2. 皮内腫瘍の放射線感受性は, 皮下腫瘍及び腹水に比しかなり低い様に見えた.

3. 腫瘍の放射線感受性を決定するものは, 腫瘍の増殖率であるが, 発生母地を異にする時, 母地の増殖抑制作用の結果出現する腫瘍の Nekrosenprozess が, 腫瘍本来の増殖率を変ぜしめ, 放射線感受性を左右する因子となるものと推定される. 著者は,

$$N_B = N_{Bo}E \left\{ K \left(\frac{3n^2 - 3n + 1}{n^3} \right) - b \right\}$$

なる一般式を假想し, 実験値より障碍係数 b を算出し, 理論値と比較して略く一致するを見た. b は, 腫瘍が, 其の移植部位を異にする時, それに応じて変化するものと思われる. 又, 実験値より各照射群の b の間には, 線量増加に一致して一定の比率を見た. 明に, 線量増加に伴う障碍率の増加と解される. 著者は, 上記の事実から b を, 腫瘍の感受性指数と解し, 皮下, 及び腹水の感受性指数を皮内の実験及び理論値の両者から, 理論値で推定した.

4. 皮内は皮下及び腹水腫瘍に比し, 放射線感受性は劣るが, Radiocurability は高いことが知られた. 皮内吉田肉腫の37%線量は1,000 r 附近であると思われる.

5. 腫瘍の平均直径測定による, 腫瘍の増大及び縮小率を求め, これより腫瘍細胞集団の増殖及び照射による破壊作用を論ずる是非について述べた.

(この稿を終るに当り, 親しく御指導を戴いた古賀教授, 星野助教授を始め, 熱心に御援助下された山下延男助手, 佐々木清之技官, 安孫子兵三郎補手等の各位に篤く御礼を申上げる次第です).

文 献

- 1) Glücksmann, A.: Brit. J. Radiol., 21 : 559, 1948. —2) Mottram, J.: Brit. J. Radiol., 29 : 74, 1955. —3) Mottram, J.: Brit. J. Radiol., 8 : 32, 1935. —4) Lutarjet, R.: Symposium on Radiobiology, 1952. John Wiley & Sons. (p. 241) —5) Vermund, H., Stenstrom, K. W., Mosser, D.G. & Johnson, J.F.: Radiation Research, 5 : 354, 1956. —6) 吉田富三: 吉田肉腫, 寧楽書房, 東京, 昭和26年. —7) Vermund, H., Stenstrom, K.W., Mosser, D.G. & Johnson, J. F.: Radiation Research, 2 : 180, 1955. —8) 工藤三郎: 日本病理学会誌, 48 : 921, 1959. —9) Schrek, R.: Am. J. Cancer 24 : 807, 1935. —10) 森脇三郎: 京大皮膚科紀要51巻, 4号; 192, 昭31年11月. —11) Ellinger, F.: Medical Radiation Biology: 462, . Charles, C. Thomas, Springfield, Illinois, U.S.A. —12) 柳田友道: 科学, 26 : 64, 1956. —13) 柳田友道・丸山洋一, 建部到: 生物科, 第9巻, 特集号: 57, 1957. —14) Mayneord, W.V.: Am. J. Cancer, 16 : 841, 1932. —15) 佐藤春郎, 熱海明, 他2名: 癌, 43 ; 303, 1952. —16) 牟田信義, 岡田

重文：日医放誌，14：79，1954。 —17) 松本健二：日医放誌；171281，1958。 —18) 松本健二：日医放誌：19：1902，1959。 —19) 水上哲次：最新医学；第13卷，84頁，昭33年。 —20) Windholz, F.: Radiology, 48：394，1947。 —21) 今井環：臨床と研究28：5，1951。 —22) 赤崎兼義：日産婦会誌5，1953。 —23) 小山豪：日医放誌，17：790，1957。

—24) 塚本憲甫，北川俊夫：癌，49；1，1958。 —25) 網野三郎：日医放誌，18：335，1958。 —26) 塚本憲甫他3名：Radioisotopes, 3：45，1954。 —27) D.E. Lea: (西脇安訳) 放射線生物物理学，東京，岩波書店，昭32年。 —28) 吉村誠治：日医放誌，15：1,038，1958。 —29) 永野勉：日医放誌，20：749，1960。

Experiment on Yoshida's Sarcoma Inoculated Intracutaneously.

(2nd Report)

Effects of Roentgen Irradiation on the Intracutaneous Tumors.

BY

Goro Nakamichi

Department of Radiology, School of Medicine, Tohoku University.

(Director: Prof. Y. Koga)

The intracutaneously inoculated tumors of Yoshida's sarcoma were irradiated by x-rays, and the radiosensitivity and radiocurability of tumors which had different environments each other were compared.

Results:

1. The radiosensitivity of the intracutaneous tumor was less than in the ascites and subcutaneous tumors.

2. The radiocurability of the intracutaneous tumors was more higher than in the ascites and subcutaneous tumors. In the intracutaneous tumors, the radiation effect was obvious even in the 1,000 r irradiated group.

3. It seems that the radiosensitivity of the tumor depends upon the grade of its necrosis largely, and that in the tumor to form higher necrosis the radiosensitivity decreases but the radiocurability is raised on the contrary.