



Title	レ線癌の實驗的研究(第6報)
Author(s)	松澤, 大樹
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1957, 17(8), p. 893-906
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19141
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

レ線癌の實驗的研究 (第6報)

信州大学医学部放射線医学教室 (主任 金田弘教授)

松 澤 大 樹

(昭和32年3月28日受付)

緒 言

前報の實驗並びに近藤の報告により、照射野が極めて小さい場合には、照射されたレ線量に相當する生物學的反應が生起されないことを知つたので、種々なる大きさの照射野を用い、照射條件を同一にして、分割照射を行つて、照射局所に皮膚癌を形成せしめ得るや否を検討した。また同時に照射實驗の經過中、適宜照射部位の皮膚切片を切採して、局所の皮膚の反應を組織學的に檢索した。

この結果、同一條件にてレ線を照射しても、直徑 0.5cmの照射野にては發癌が全く認められず、直徑 1cm以上にて皮膚癌の形成が組織學的に證せられた。また肉眼的並びに組織學的に、發癌に至る經過に興味ある知見を得ることが出來た。

實驗材料及び實驗方法

實驗材料としては、松本市加藤商店より購入した雑系のマウスを用いた。これは當教室において十數代に亙り、近親交配を行つて飼育したもので、比較的生日の近いもの (90日±18日) 120匹を使用し、これをA、B、C、Dの4群に分けた。各群とも夫々30匹宛とし、10匹は發癌過程を組織學的に検討する對照として用いた。飼料は糲を主食とし、新鮮な野菜及び魚粉を與えた。實驗が長期に亙ることを考慮して、飼育環境には細心の注意を拂つた。

照射に當つては Phillipus 型近接照射用X線發生裝置を用い、次の如き條件にて照射した。

管電壓：40 kV、管電流：2 MA、濾過板：1 mmAl、距離：3 cm、線強度：600r 毎分。

照射野は次の4種を用い、照射部位はレ線の全身に及ぼす影響を考慮して、臀部を選んだ。

A群：縦 2.0cm、横 1.8cmの橢圓 (面積 2.8 cm²)

B群：1.5cm直徑の圓形 (面積 1.8cm²)

C群：1cm直徑の圓形 (面積 0.8cm²)

D群：0.5cm直徑の圓形 (面積 0.13cm²)

尙、A群のみを上記の如く橢圓形としたのは、2cm直徑の圓形では、マウスの大きさに比し、大に過ぎ肝、脾等の内臓に及ぼす影響を顧慮したためである。各群とも毎週1回 800r を照射し、35週間に照射した總レ線量は 28,000 rに及んだが、照射終了後も尙5週間に亙つて經過を観察した。

照射に當つては、4mmの厚さの鉛板に、上記の照射野の大きさに相當する、穴を穿ちたるものを用い、照射野以外の部にレ線が照野されることを避けた。

各群における10匹宛の對照群は、次々に時期を追つて剖檢し、組織學的に局所の經過を観察した。

組織の固定は10%中性ホルマリンを用い、パラフィン切片とし、染色は Haematoxylin-Eosin 重染色を主とし、必要に應じて Weigert, van Gieson, Bielschowsky. 染色等を行つた。

實驗經過

實驗經過は40週間に亙る長期間を要し、レ線による全身障害、事故等によつて多數が死亡した。以下はレ線照射を受けた皮膚の癌發生に致る經過を、肉眼的並びに組織學的に觀察した局所々見である。

1～4週：この期間の照射局所の肉眼的所見は、D群を除く各群の間に特に顯著な差異がみとめられない。脱毛は4週の終りに認められるが、各群の間に時期並びに程度の差はない。但し

D群に於いては脱毛はみられない。また組織學的にも各群の間に差異がない。組織像を見るに、表皮の細胞は一部は壊死に陥り、3週以後には表皮にはわずかではあるが増殖像がみとめられ全般に互つて好中球を主とし、わずかに淋巴球を混える細胞浸潤がみられる。毛包及び脂腺の細胞は細胞内皮及び細胞間に空胞を生じ、融合しているものもある。尙これらの一部には壊死に陥っている細胞が認められる。真皮層では血管の擴張がみられ、血管周囲に淋巴球の軽度の浸潤がある。これ等の組織學的所見は一般に認められている急性皮膚炎の像と略々一致している。また毛細管の擴張があり、動静脈壁細胞は膨化し、核が空胞化しているのがみられる。但し血管の變化はA、B2群のみにみられC、D群はみられない。

5～8週：D群に於いて、8週の始めに脱毛が認められた。肉眼的所見としては、皮膚は乾燥し且肥厚し、鱗皮狀の落屑を認め、弾力性がなく癬痕狀を呈するに至る。これらの肉眼的變化はA、B、C各群の間には差異がみとめられないが、D群は他の3群に比して稍々軽度である。組織學的には、軽度の錯角化(Parakeratosis)を起し、表皮の細胞の一部は高度に壊死に陥つて居り、他方一部には増殖像がみとめられる。毛包及び脂腺の細胞は、その内及び細胞間に小空胞を形成しているが、前期に比して軽度である。真皮層における細胞浸潤は高度で、淋巴球が主体をなし、これに好中球、好酸球及び組織球を混えている。これらの組織像は4群に共通の所見であるが、皮下血管に於ては稍々趣を異にし、A、B、C3群に於ては血管壁の全層に互つて、好中球及び淋巴球の炎症性浸潤を認める。A、B、2群に於ては毛細血管の減少がみられ、皮下の動静脈の細胞の輪廓は不明確となり、血管壁の細胞には増生が認められる。細胞核は、ある部分に於て空胞化がみられ、ある部分にありては、ピクノーゼ變性に陥っている。C群に於ても毛細血管の減少がみられるが、皮下血管には變化は認められない。又D群に於ては血管の變化は全くない。

9～12週：皮膚の角化肥厚が著しくなり、光澤

は一層顯著となつて来る。組織學的には過角化及び錯角化を併い、表皮層の肥大が高度である。表皮皺襞(rete peg)は稍々延長し、真皮層内に於ける血管周囲の細胞浸潤が高度となり、淋巴球を主体とし組織球、形質細胞、好酸球等を混える。好中球も存在するが、数は少い。これらの所見は各群に共通であるが、A、B及びC群の一部に於ては、毛細血管の減少が顯著となり、血管壁の肥厚と硝子樣變化が認められる。動静脈の細胞核には部分的に空胞化がみられる。静脈には高度の鬱血が起り、血液が膠狀となつている。D群に於ては、毛細血管の減少が認められるが、皮下血管には變化は認められない。

13～16週：肉眼的にはA、B、C3群に於ける皮膚表面の角化肥厚は更に顯著となり、光澤を有した表面が稍粗糙となりD群に比して光澤の程度は低い。A、B、C3群の組織所見としては、過角化と錯角化を併い、正常のマウスにはみられない表皮の棘細胞様の増殖が高度で、殆んど偽上皮様の表皮皺襞の深部増殖がある。真皮層では膠原線維の鬆粗化が認められ、この所見は上層部に於て殊に著しい。A、B、C3群では弾力線維の消失がみられる。D群に於てはこれらの線維の變化はみとめられない。

A、B、C3群に於いては、毛細血管の存在は内被細胞の集團によつて、漸く知ることが出来る。又この3群の皮下の動脈壁は肥厚し、一部に閉塞寸前にあるのがみられる。静脈には内被細胞の増生と、崩壊による血栓が形成され又膠狀狀態の鬱血がみられる。

D群に於ては毛細血管の減少のみがみられ、皮下血管の變化はみられない。

17～20週：A、B、C3群では角化肥厚した皮膚表面は更に粗糙となり、終に疣贅の出現がみとめられるに至る。D群に於いては未だ疣贅の出現はみられない。疣贅は粟粒大で硬く、皮膚に強く附着している。色は銀白色を帯び、光澤を有し、基底が廣く、その端は稍々尖つている。A群では13匹の生存マウス中9匹、B群では生存マウス17匹中7匹、C群では生存マウス19匹中3匹に疣贅

の發現をみた。疣贅の数はA, B 2群では10~20箇と多發しているのに比して, C群では2-3箇の出現を認めたに過ぎない。出現は始めは照射野の中心部に發生し, その後周圍に漸次増加し, 多發する傾向が看取される。これら疣贅を生じたマウスの皮膚の組織像は, 過角化と顯著な錯角化に伴い, 表皮の一部は全く壊死に陥り, 他方一部の細胞は旺盛な増殖像を示し, 基底膜は保存されたまゝ真皮層内に垂根狀に深く増殖しているのがみられる。この表皮の増殖像が顯著な基底膜附近の真皮層には, 彈性線維の消失及び膠原線維の硝子化がみられる。垂根狀の表皮の増殖はA, B 2群に於て特に顯著であり, C群は軽度である。D群に於いても表皮の増殖は認められるが, 垂根狀に深く真皮層へ向つて浸入している像はみることが出来ない。表皮の細胞の一部には肥大し, 又細胞質は好鹽基性が強くなり, 核が淡染されているものが現われている。各群の真皮層にわずかではあるが, 肥満した細胞がみられる。

21~24週: A群では生存しているマウス11匹の全部に疣贅が出現し, B群では24週の終りに, 生存しているマウス14匹中11匹に疣贅が出現し, C群では生存19匹の中5匹に發現をみた。これらの疣贅は時には脱落し, 或いは再生し, 増大し, 複雑な経過をとつた。C群の疣贅はA, B兩群に比して数は少く, 且つ小さい。組織學的にはA, B, C 3群の表皮の垂根狀増殖は一層顯著となり, 皮下の小血管では, 既に血栓が器質化し一部には毛細管の擴張がみられる。この時期になるとA, B, C 3群では, 弾力線維が再形成されて, 太く顆粒狀のものがみられるようになる。その他の所見は, 前期のものとの間に特に顯著な差はない。

25~28週: 25週の始めにあつて, A群の1匹に突然, 小豆大の淡紅色, 表面が凹凸不平, 且つ柔かな腫瘤の發現をみた。この腫瘤の基底部は, そのまゝの大きさを保ち有莖性に發育し, 先端部は數日のうちに大豆大に達した。この腫瘤を組織學的に檢索すると被覆表皮は, 主として棘細胞類似の細胞からなる著明な乳頭狀増殖があり, これに間質が樹枝狀に入りこんでいて, 所謂乳頭腫と

みなされるものである。この乳頭腫は他のマウスにも次々に生じ, A, B 2群とも4匹宛の乳頭腫をみとめた。この時期に入つて, C群に更に1匹の疣贅をみとめ, 疣贅を生じたマウスは全部で5匹となつた。5匹のうち, この時期に2匹に乳頭腫の發生をみとめた。B群に於ては, これらの變化は全くみられない。各群の何れのマウスに於ても乳頭腫は, 照射野の中心より周邊に近いところに發生をみている。組織學的には表皮細胞の一部の核が大きくなり且つ淡染するものが見られ, また二核性, 多核性の細胞が出現し, 細胞質は好鹽基性が強くなつて來ている。これらの表皮細胞の變化は, 乳頭腫の周圍に於いて, 殊に顯著である。この時期に到ると, 真皮層に於いては膠原線維の硝子化したものの消失が認められる。尙顆粒狀をなす彈性線維は, 乳頭腫の部分には欠損して居り, この欠損しているところから, 乳頭腫が發生している如き状態を呈している。

29~32週: A群及びB群の生存しているマウスの。全部に乳頭腫が生じた。A群8匹B群では11匹である。C群では更に1匹に乳頭腫を生じ, 全部で3匹となつた。A群のうち1匹は乳頭腫が脱落し, そこに米粒大の潰瘍を生じ, この潰瘍は漸次擴大し, 内側に漿液を充たすに到つた。B群の1匹もやはり同様の経過をつて潰瘍を生じた。この期間の終り頃には, C群の疣贅及び乳頭腫の發生をいまだ見ないマウスの照射した局所では, 淡褐色の色調が強くなり, 壊死に陥り, そこに小さな潰瘍を生じた。尙この様な経過をとつたものは2匹である。

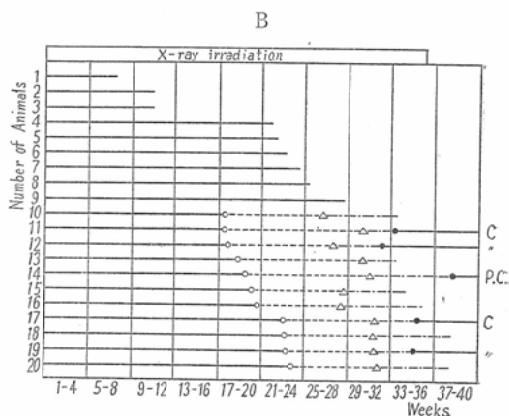
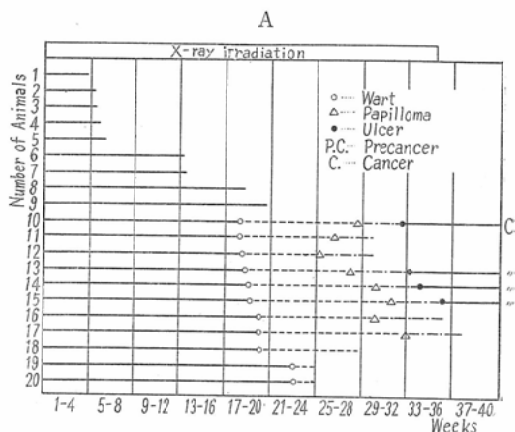
33~36週: 35週でレ線照射を打切つた。乳頭腫が脱落することによつて生じた潰瘍は, A群に4匹, B群に4匹, C群に1匹を數え, 乳頭腫を生ぜず直接皮膚の壊死によつて, 潰瘍を生じたものはC群に5匹, D群に3匹を數える例に到つた。乳頭腫の脱落による潰瘍と, 皮膚の壊死によつて生じた潰瘍とでは, その態度が異り, 前者は照射終了後も治癒せず, むしろ潰瘍は漸次擴大する傾向がみられ, 内側は痂皮及び漿液によつて充たされている。潰瘍の邊縁は次第に堤防狀の隆起を示し, 潰瘍底は深く, 且つ廣く, その邊縁は比較的凹凸不

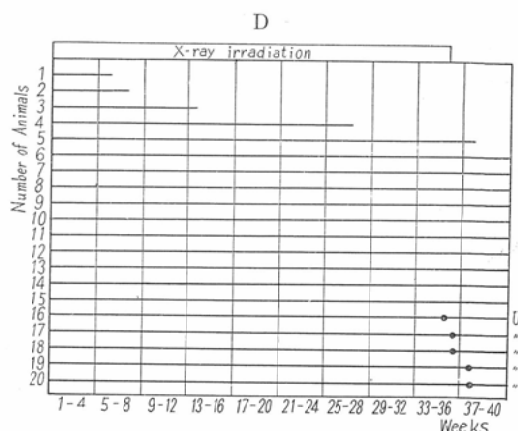
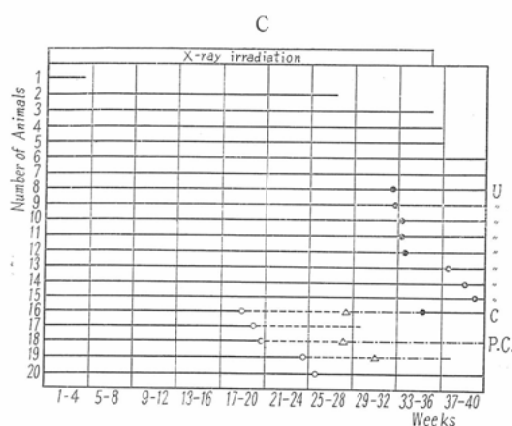
整である。後者はこれと異り、その邊緣は潰瘍の出来た当初は不整であつたが、やがて平滑となり、略々照射野に一致した圓形をとるに到る。潰瘍底は淺く、邊緣に堤防狀の隆起がなく、照射終了後は癒着傾向が強い。これらの潰瘍及び潰瘍周囲の組織學的所見としては、前者は表皮及び多核白血球の壊死に陥つた痂皮を附着し、過錯角化を伴い、表皮皺襞は太く且つ延長し、融合しているところもみられる。表皮の細胞は、ところにより異型を呈し、大きく且つ細胞質は濃染し、核は大きく淡染し、二核性、多核性のものが出現し、核分割像が多い。基底膜はところによつては、表皮の垂根狀増殖によつて破られて、そこに既に扁平上皮癌の像を思わせるところもある。著しき垂根狀増殖を示す表皮細胞は壊死に陥り、これに向つて粗大に形成された線維網が入り込んでゐる。壊死巢の附近では、表皮細胞の異型化及び核分割像が特に盛んで、この部分には線維化が顯著である。又皮下血管に於いては、動脈の所々に閉塞がみられ又、静脈に形成された血栓の器質化がみられる。後者では淺い潰瘍底には薄い壊死層があり、次いでリンパ球、好中球の浸潤がみられる。表皮層の肥大はみとめられるが、表皮細胞の異型化は欠除し、リンパ球を主とし、形質細胞を併う慢性炎症性細胞浸潤が間質にみられる。又毛細血管の減少及び、小血管に於ける内皮細胞の輕度の増生はみとめられるが、皮下の比較的大きな動静脈には、何らの變化も認められない。

37~40週：A群の乳頭腫の脱落によつて生じた潰瘍は、實驗40週にして剖検した結果、扁平上皮癌であることが判つた。B群にありても、5匹に見られた潰瘍は、これと同様の経過をとり、實驗40週にして剖検したところ、この中の1匹のみが前癌狀態で、他の3匹は扁平上皮癌であり、残りの1匹は肺及び肝に轉移を認め、組織像は基底細胞癌であつた。C群では疣贅のまゝのものが1匹、乳頭腫が1匹、乳頭腫の脱落后潰瘍を生じたものが1匹、皮膚が直接壊死に陥ることによつて、潰瘍を生じたものが8匹、皮膚に單に肥厚のみをみるものが2匹生存している。このC群のう

ち、乳頭腫を形成したものは、組織學的檢索によつて前癌狀態であることが證明され、また乳頭腫の離斷によつて、潰瘍を形成したものにありては、その邊緣に既に癌蜂巢の形成が認められた。尙この時期にD群にありては、直接皮膚の壊死によつて潰瘍を生じたものが5匹、皮膚の肥厚のみを認めるものが11匹生存している。

實驗40週の終りに、生存している全部のマウスを倒して剖検した。乳頭腫から潰瘍化した組織を檢索すると、扁平上皮細胞の垂根狀の先端の細胞は多くは壊死に陥り、一部に於いては表皮細胞の核分割像が著明であり、表皮細胞の異型化が顯著で、大小のあきらかな蜂巢を作り、場所によつては癌眞珠の形成がみられる。癌蜂巢の形成は、照射野の中心部より、むしろ周邊部に顯著で、線維化もこの部に強く起つてゐる。發生した癌の組織





実験結果

実験群	照射野	動物数			発症数	乳頭腫				皮膚癌			
		対照	実験	計		有効総数	発症数	発生率	平均発生時間	癌	前癌	計	発生率
A	2.8cm ²	10	20	30	11	9	8	89	28週	4	0	4	44
B	1.8cm ²	10	20	30	11	13	11	85	30週	4	1	5	38
C	0.8cm ²	10	20	30	5	19	3	16		1	1	2	10
D	0.13cm ²	10	20	30	0	17	0	0		0	0	0	0

像は、個々のマウスで幾分か異っているが、悉く扁平上皮癌と呼んでよいものであつた。或るものでは、腫瘍細胞は大小の明瞭な蜂巣を形成し、又不完全ながら、皮膚の基底細胞から棘細胞に到る迄の各種細胞に類似を示し、蜂巣の中心部には著明な角化を起し、所謂癌眞珠を形成して、類癌の形をとっている。或るものは、基底細胞類似の細胞増殖を主として、所謂基底細胞癌の形をとり、或るものは、腫瘍細胞が、かなり異型性に富み、形、配列、染まり方等に、しばしば不整を來たし、概して棘細胞に類似の細胞に富み、所謂棘細胞癌の像を呈するものもあり、組織像にかなりの多様性がみられる。

実験結果の處理

實驗結果は圖1, 2, 3及び4に示すごとくである。然しこの結果では、直径0.5cmの照射野を用いた實驗D群に於いて、發癌を認め得なかつた事は判るが、照射野の大きさと發癌率との關係、及び癌發生に要する迄の日数が明瞭でない。従つて著者は癌原性化學物質の強さを表現する場合に

用いる一般則に従つて處理した。有効總數 effective total は、實驗開始時の動物の数の多寡を問わず、實驗動物中の何れかに最初に腫瘍が認められた時期に於ける、生存動物の總數を指し、この實驗にては乳頭腫が全實驗群に於いて、最初に出現したと認められる25.5週に於ける動物數をもつて有効總數とした。また平均發生時間 (average latent period) は、この有効總數の半數に腫瘍を生ずるまでの所要時間を指す。かくの如くにして得られた結果は表に示す如くである。

即ち乳頭腫の發生率は照射野が2.8cm²、又は1.8cm² (1.5cm直径) では、それぞれ89%及び85%であつて大差ないが、0.8cm² (1cm直径) になると16%に落ち、0.13cm² (0.5cm直径) では全く發生が見られない。またA, B兩群では平均發生時間は28-30週である。

この乳頭腫を基準にした有効總數の中、皮膚癌の發生率は、照射野が大きくなるに従つて増加し、2.8cm² は44%、1.8cm² は38%、0.8cm² では10%となつている。即ち照射野が大きくなる

Fig. 1

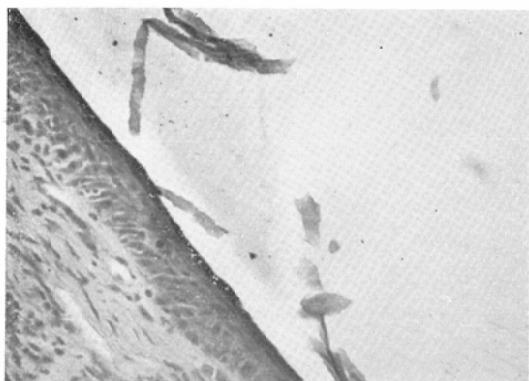


Fig. 4

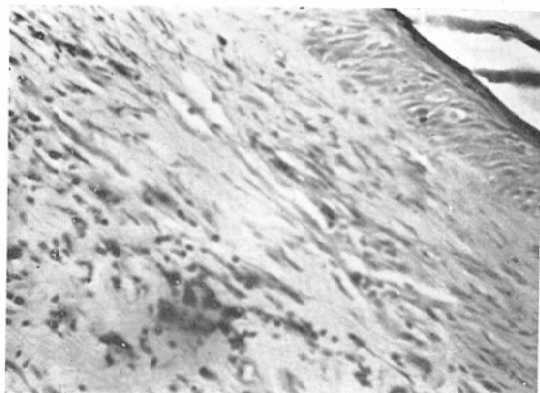


Fig. 2

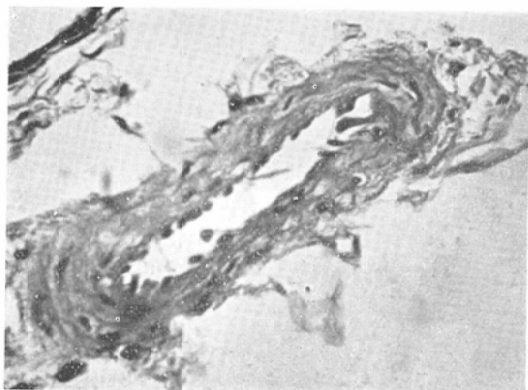


Fig. 5

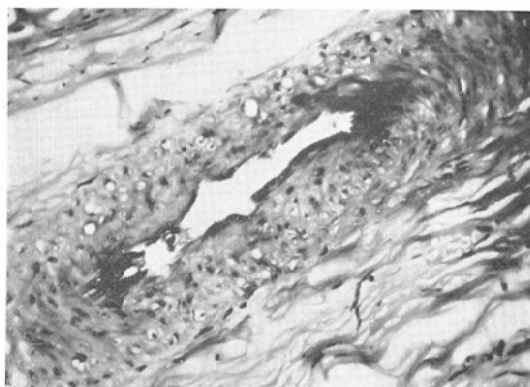


Fig. 3

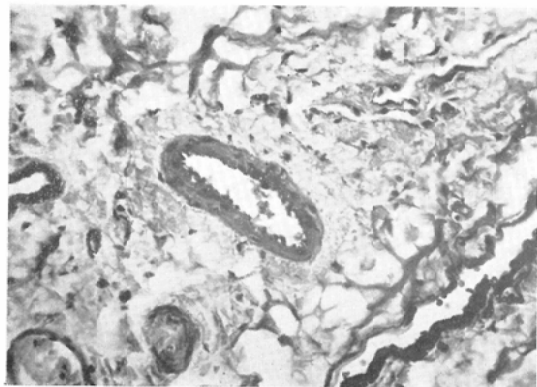


Fig. 6

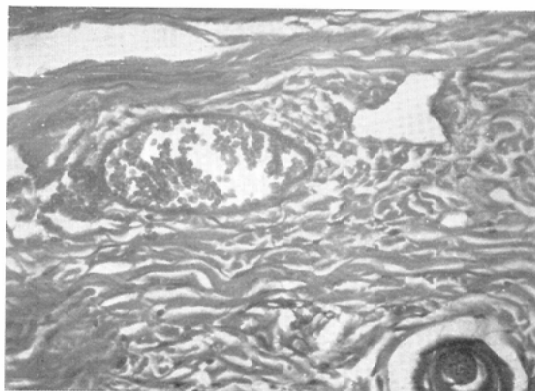


Fig. 7

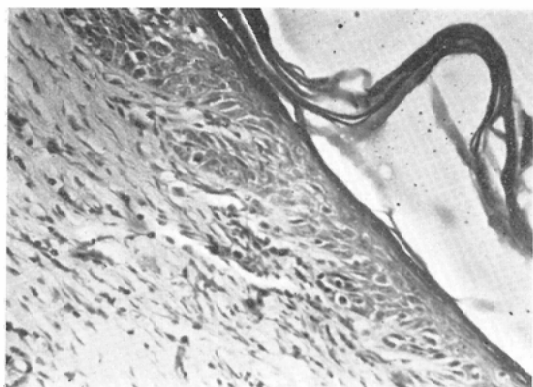


Fig. 10

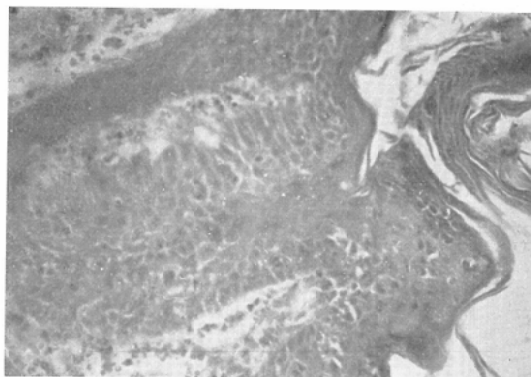


Fig. 8

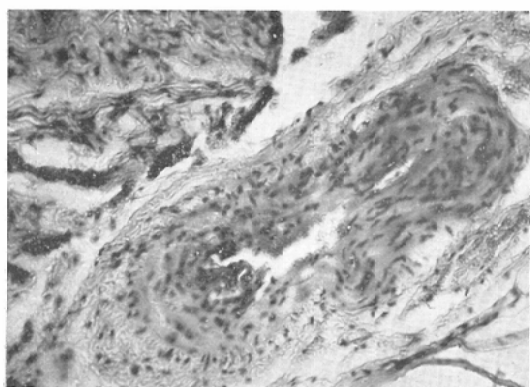


Fig. 11

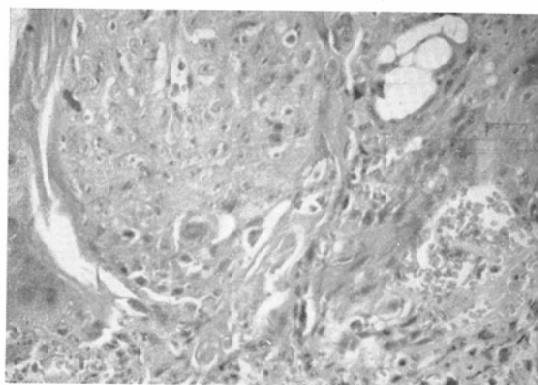


Fig. 9

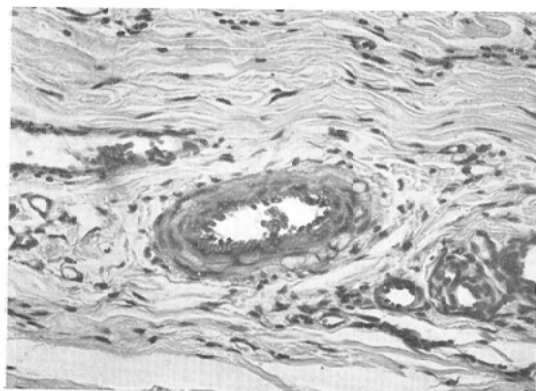


Fig. 12

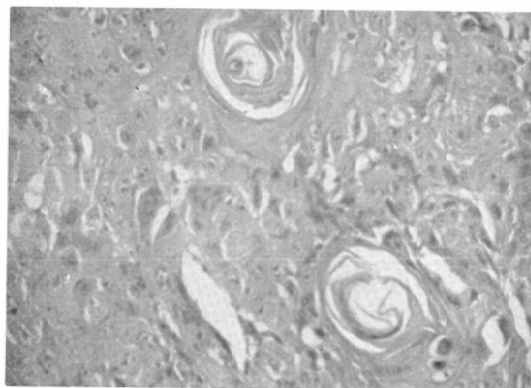


Fig. 13

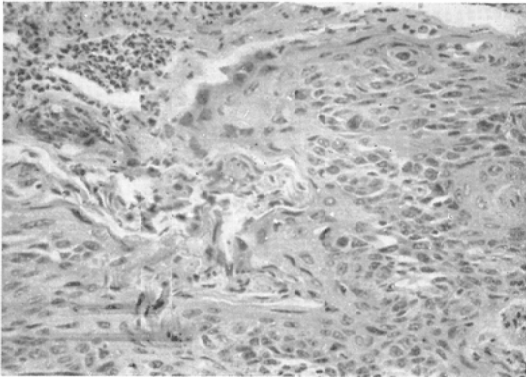


Fig. 16

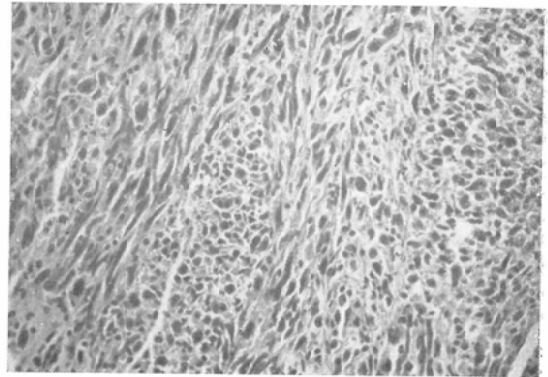


Fig. 14

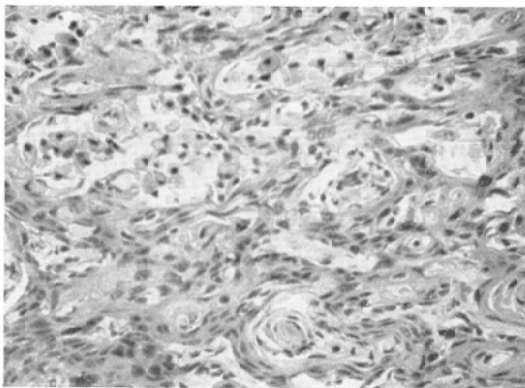


Fig. 17

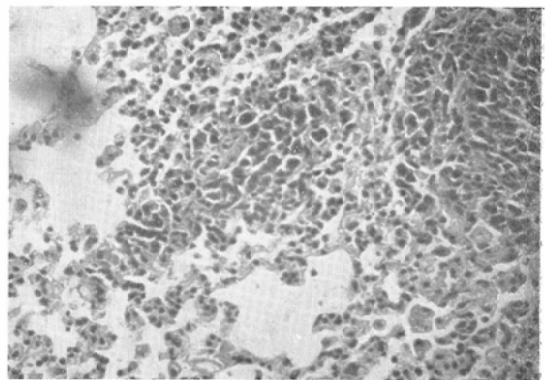


Fig. 15

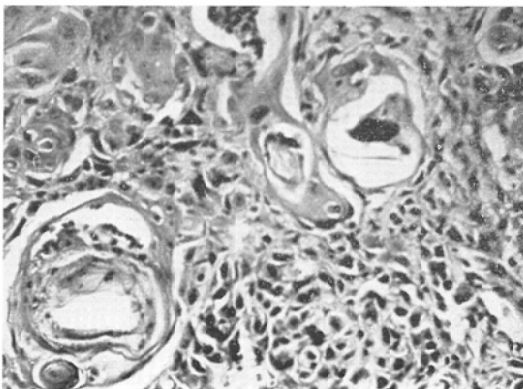
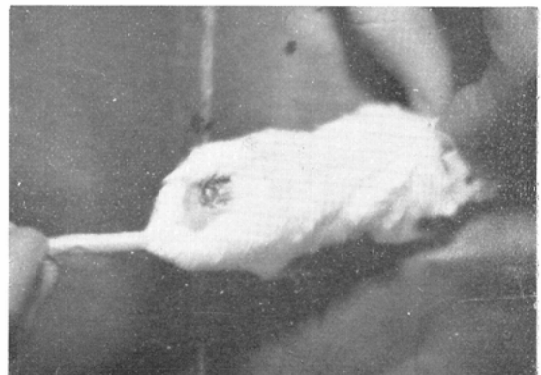


Fig. 18



附 圖 説 明

Fig. 1 One of A group on 8 weeks irradiated with 6400r in total. The epidermis showing hyperkeratosis in moderate degree.

Fig. 2 One of A group on 8 weeks irradiated with 6400r. On artery wall pyknosis and vascular degeneration were noticed.

Fig. 3 One of C group on 8 weeks irradiated with 6400r. No pathological changes were observed on the small cutaneous artery.

Fig. 4 One of A group on 12 weeks irradiated with 9600r. The epidermis is thickened in moderate degree and hyperkeratosis is found.

Fig. 5 One of B group on 12 weeks irradiated with 9600r. The artery wall showing vacuolar and hyaline degeneration.

Fig. 6 One of D group irradiated with 9600r on 12 weeks. The vein indicate no pathological changes.

Fig. 7 One of A group on 16 weeks irradiated with 12800r. On the cells of stratum spinosum proliferation is noticed and rete pegs are remarkable.

Fig. 8 One of B group on 16 weeks irradiated with 12800r. Obstruction of the artery is noticed.

Fig. 9 One of D group on 16 weeks irradiated with 12800r. On the artery no pathological changes were observed.

Fig. 10 One of B group on 32 weeks irradiated with 25600r. Cells of the epidermis proliferate deep and variation of the cells is noticed. This structure is precancerous.

Fig. 11 Epidermoid cancer which was produced on the skin of one of B group irradiated 25600r in total on 32 weeks.

Fig. 12 Epidermoid cancer which was produced on the skin of one of A group irradiated 28000r on 32 weeks.

Fig. 13 Epidermoid cancer which was produced on the skin of one of B group irradiated 28000r on 40 weeks.

Fig. 14 Epidermoid cancer which was produced on the skin of one of A group irradiated 28000r on 40 weeks.

Fig. 15 Epidermoid cancer which was produced on the skin of one of C group irradiated with 28000r in 40 weeks.

Fig. 16 Epidermoid cancer which was produced on the skin of one of A group irradiated with 28000r on 40 weeks.

Fig. 17 Metastasis in the lung of the case of Fig. 16.

Fig. 18 This mouse of one of A group irradiated with 28000r in total on 35 weeks. On the irradiated area ulcer was noticed and histologically proved epidermoid cancer.

に従つて皮膚癌発生率は大きくなる。

推計學的吟味を行うと、A群とB群の間には、乳頭腫発生率にも、また發癌にも有意の差が認められない。(危険率5%以上)。A、B2群とC、D群の間には5%以下の危険率にて、有意の差が見られる。

従つて實驗結果は次の如くである。

1. 0.13cm^2 (0.5cm直径)の照射野では、疣贅形成もなく、乳頭腫の發生もなく、照射線量に相當すると考えられる生物學的反應は、極めて輕微である。

2. 0.8cm^2 (1cm直径)の照射野では、有効總數の16%に乳頭腫が發生し、10%に皮膚癌が發生する。

3. 1.8cm^2 (1.5cm直径)の照射野では、有効總數85%に乳頭腫が發生し、38%に皮膚癌が發生する。

4. 2.8cm^2 の照射野では有効總數の89%に乳頭腫が發生し、44%に皮膚癌が發生し、 1.8cm^2 の照射野の場合と有意の差はない。

5. 従つて、著者の用いた試獸に、上記の照射條件にてレ線を照射すれば、平均28~30週の期間には、乳頭腫を形成せしめ、更に10週以内に皮膚癌を形成せしめることが出来る。また皮膚癌形成に効果的である照射野の大きさは、 1.8cm^2 (1.5cm直径)以上であると考えられる。

總 括

1) 照射野因子について

前報の實驗にて見られる如く、0.5cm直径の照射野にては、種々なる條件の下にて、20,000 r以上のレ線を分割照射しても、照射局所に皮膚癌の形成が認められなかつた。

また、この第6報の實驗では、レ線總量 28,000 rを分割照射して、40週に亙る觀察の結果、0.5

cmの照射野では、照射局所のレ線による反応が、照射線量に比し、極めて軽微であった。即ち1cm直径の照射野では、有効総数の16%に乳頭腫が発生し、1.5cm直径にては85%発生したが、0.5cm直径では乳頭腫の形成は全くなく、疣贅の形成すら認められなかった。

近藤¹²⁾³⁾は家兎脱毛に至る潜伏期を観察しているが、0.5cm直径にては10,000 rを一時照射しても、脱毛が見られなかった。また種々なる大きさの照射野にて、家兎耳翼にレ線を7,000 r一時照射して、その組織學的所見を観察し、0.5cm直径の照射にては血管に全く変化を認めて居らない。然し3cm直径では廣照射野(9×9cm)と殆んど同様の障害が認められ、照射野の大きさが直径1.5cm以下になると、レ線による生物學的反應が更に輕減することを知り、照射野因子の影響を受けるものなることを述べている。

今岡⁴⁾によれば、0.4cm直径の照射野では、人体に7,000 rを一時照射しても、潰瘍を來たすことはないという。この場合、皮膚に作用する線量は言う迄もなく表面線量である。照射野の大きさにより散亂附加線量が異なるので、表面線量も異ってくるが、金田⁵⁾は10cm²と1cm²の表面線量の差は約25%と推定している。然し微小照射野にて、この表面線量の差に相當する線量を、より多く照射しても、生物學的反應が輕微である(近藤)ことより金田⁶⁾⁷⁾は照射野因子 Field Size Factor なるものを設定す可きであると主張している。Joyet and Hohl⁸⁾は全表面線量の對數は、照射野の大きさに逆比例するという。

照射野の大きさによる皮膚耐線量の差については MacComb⁹⁾の研究があり、1mmAl の h, v, l のレ線にて、照射野の直径が0.5—2cmの時と、3.5cmとの間では紅斑量に10%の差があると言い、Ellis¹⁰⁾は照射野が小さくなるに従つて、皮膚耐線量が上昇することを認め、6×4cm以上の大きさについて述べているが、それ以下の微小照射野については検討して居らない。また Cohen¹¹⁾は Field size Factor につき次の式を示している。

$$\left(\frac{10}{\text{直径}}\right)^{0.33} \text{ 又は } 2.5\left(\frac{\text{周邊}}{\text{面積}}\right)^{0.33}$$

然し當教室の研究ではこの Cohen の式は、すべての場合に適用出來ず、直径1.5cm以下の照射野の場合に、用い得るものの如くである。

照射野因子なるものは、照射野の周邊に對する、その面積の比であると考えられる。

$$\frac{2\pi r}{\pi r^2} = \frac{2}{r} \quad \text{この比は左記の式の示すごとく、半径が} \frac{1}{2} \text{になれば2倍になる。即ち照射野が}$$

小さくなるに従つて、その面積に比して周邊の長さが大となる。従つて、こゝに考えられる生物學的反應としては2つあり、1は求心的に周邊の健康組織よりの回復であり、Ellinger¹²⁾の pseud-recovery に相當するものと考えられ、他は遠心的に照射野に產生された毒性物質の擴散であり、擴散による稀釋である。この兩者の占める割については、今後の検討に俟つより外ないが、直接線の作用のみにて生物學的作用が生起されるものではなく、間接作用の占める割合が、極めて大きいことを指示している。Lasnitzki¹³⁾は生物學的作用の3分の2は間接作用であり、直接作用は3分の1であると述べている。

照射された局所に產生された毒性物質が、周邊より擴散するという考え方は、Kröker¹⁴⁾の論文にも見られる。

篩照射法に關する研究が進展するに従い、篩照射法によれば、普通照射法の約5倍に相當する大量のレ線に、何故に皮膚が耐え得るかの問題に關して、検討がなされつゝある¹⁵⁾。當教室の研究によれば、この問題は現在のところ、照射野因子によつて説明すべきものであるとの見解に據つている。またこの場合に、直接照射を受けない周邊組織よりの求心的な回復よりも、照射野に產生された毒性物質の擴散効果の占める部分が、より大であるとの推定に傾きつゝあるものゝ如くである。何となれば放射線により障害を受けた組織の回復は、それ程早急には期待できないからである。また微小照射野では経過を追つて、組織學的に検討

しても、照射線量に比し、そこに生起される生物學的反應が極めて軽度であるからである。この事實は、上記の實驗に於ける 0.5cm 直徑の照射野による結果からも、明らかに看取することができる。

2) 皮膚癌形成の経過

一般にレ線皮膚癌は、レ線潰瘍より發生する。後藤¹⁶⁾の報告によれば、慢性放射線障害による物故者25名中、14名に皮膚癌があり、放射線取扱初より潰瘍出現迄は平均16年3カ月であつて、潰瘍出現より死亡迄は10年8カ月となつてゐる。レ線潰瘍はレ線皮膚癌の前癌症狀として警戒されてゐる。

著者の照射條件では、マウスの照射部位に4週以内に脱毛が現われ、表皮細胞の一部は壊死に陥り、好中球を主とした細胞浸潤があり、毛包、脂腺には空胞形成が認められる。血管は擴張し、動脈壁細胞には核の空胞化がある。8週には、皮膚の乾燥、肥厚が見られ、落屑があり、癬痕狀を呈し、組織學的には錯角化と表皮の一部の壊死が見られ、一部には増殖がある。皮下血管の細胞の輪廓が不明瞭になり、空胞化が認められ、一部にはピクノーゼ變性に陥つてゐる。12週には、角化、肥厚は更に著しくなり、過角化、錯角化を併い、表皮の肥大が高度となる。淋巴球を主体とした細胞浸潤が高度となり、毛細血管は減少し、静脈には鬱血が起つてくる。16週に至ると、角化、肥厚は更に著しく、表面は粗糙となり、棘細胞様の増殖が高度となり、偽上皮様の表皮皺襞の深部への増殖が見られ、真皮層では膠原線維の鬆粗化が認められる。皮下血管は、動脈壁の肥厚と、一部には閉塞があり、静脈には内被細胞の増生と崩壊により、血栓が形成されている。20週に至り、疣贅の出現があり、而も照射野の中央部に發生する。組織學的には、表皮の一部は真皮層内へ垂根狀に増殖して居り、この部の基底膜附近の真皮層には、彈性線維の消失と膠原線維の硝子化がある。24週には疣贅の脱落、再生、増加が見られ、皮下の小血管には血栓が器質化して居り、一部毛細管には擴張がみられる。28週には、乳頭腫が出

現し、しかも照射野の周邊部に發生している。乳頭腫周邊部の表皮細胞の一部には、核が大きくなり、二核性、多核性のものが見られ、細胞質は好鹽基性が強くなつてゐる。また真皮層には膠原線維の硝子化したものの消失が見られる。32週には、乳頭腫のあるものは脱落し、そこに潰瘍を生じ、この潰瘍は漸次擴大する傾向があり、内部は漿液に充たされている。また、この頃には乳頭腫を形成することなく、浅い潰瘍を生じたものもあるが、これ等の潰瘍の態度は、前者と全く異なり、潰瘍邊緣に堤防狀の隆起がなく、照射終了後には癬痕治癒の傾向が強い。

36週には、乳頭腫の脱落によつて生じた潰瘍は、深く、且つ擴大し、邊緣は隆起し、凹凸不正となつて来る。組織學的には過錯角化を併い、表皮皺襞は太く、且つ延長し、細胞質は濃染し、核は大きく淡染している。二核性、多核性のものが、出現し、核分割像が多い。表皮の垂根狀増殖によつて、基底膜は破られ、既に扁平上皮癌の像を思わせるところも認められる。また皮下血管には、動脈に閉塞があり、静脈には既に血栓が器質化されている。またリンパ球を主とし、形質細胞を併う。慢性炎症性細胞浸潤がある。また癌蜂巣の形成は照射野の中心よりも、むしろ周邊部に見られ、あるものには癌眞珠の形成が認められる。個々のマウスにて幾分組織像を異にするが、悉く扁平上皮癌と呼んでよいものであつた。

關¹⁷⁾は家兎及びマウスの皮膚にタールを塗布して、これを組織學的に検索し、實驗の比較的早期より、發癌初期に致る期間に、マウスの正常皮膚には認められないところの人体皮膚の棘細胞層及び顆粒層に一致する細胞層の出現を認めている。著者はこの實驗に於ても16週以後には、表皮に顯著な棘細胞様の増殖を認めている。然し顆粒層に一致する細胞層には、著しき増殖過程を認めることができなかった。

廖¹⁸⁾はアミドアゾトルオールを油劑又は軟膏の形で、家兎の背部、耳朶内面、又はマウスの脊部に最長期間 221日に亘り、或は塗布し、或は貼布し、或は表皮下に注射して、癌の發生に到る過程

を組織學的に觀察している。

瘻のこの實驗に於ては、明らかな癌性變化を認めることは出来なかつたが、基底細胞の顯著な増殖と、増殖細胞の不同性、不安定性を認め、又表皮細胞の分化能の發現によると解される基底、有棘、顆粒及び角質各層の分化と毛包上皮細胞の脂腺細胞化を認めて、これを癌性乃至前癌性状態に近づいたものと考えている。著者の實驗に於ては16週の如き、關の實驗期間の半期にも満たない早期に於いて、既に表皮細胞の分化能の發現をみている。

福田¹⁹⁾はマウスに就き種々のタールを用いて實驗を行い、發癌への経過に於いて、夥しい肥胖細胞の増加、強力線維の増殖をみとめ、それが癌發生と共に消失することを觀察している。著者の實驗に於いては、肥胖細胞が夥しく増加するという事實は觀察することは出来なかつたが、弾力性線維に關しては、13~16週で一旦消失し、21~24週で再形成され、このものは顆粒状で太く、又表皮の著しき變化と共に共動的であつた。またこれ等の變化が、發癌したA、B、Cの3群に於いてのみ觀察されたことは興味ある知見である。

村上、中村²⁰⁾は胃潰瘍が癌化する場合には、閉塞性動脈炎が重要な要因と考えられると述べている。また Handley, Kreyberg²¹⁾は、タールの表皮に對する癌原性作用の本態は、閉塞性淋巴管炎を來たすにあると言う。また吉田²²⁾は癌性化、或は猛裂な増殖を起す前には、先づ血管の擴張があると考へ可き根據があると述べている。中馬²³⁾は、基底膜の融解消失、上皮の垂根状増殖、肥満細胞の増加、Metachromasie の消失を見ている。

著者の實驗では、表皮の角化、肥厚につゞき、疣贅形成があり、乳頭腫を形成し、これが脱落して、そこに潰瘍を生じ、癌へと進展する。乳頭腫の脱落によつて生じた潰瘍より、扁平上皮癌の形成が見られ、潰瘍には血管の障害、殊に閉塞が先行している。従つて血管の障害が發癌と密接なる關連があるごとく考えられるが、血管に障害を來たす程度の、放射線による皮膚障害が發癌の原因

であるかも知れない。また單に血管に止らず、表皮並びに皮下組織の共同的な變化を無視することは出来ない。

著者の實驗結果が、人体に於けるレ線皮膚癌發生への経過の、すべてを説明するものは考えないが、乳頭腫の脱落によつて生じた潰瘍が、レ線癌の前段階であるという上記の結果は、慢性レ線皮膚炎につゞき、レ線慢性潰瘍が癌への警報として、一般に認められている事實を、更に裏付けるものとして興味あるものと信じる。

最近に到つて癌原性をもつ炭化水素が、体内の解毒機構としてのSH基に作用し、核蛋白をも含める構成蛋白の變性を來たし、或はその機能を抑制することが、發癌に到る1つの過程と考える見方が出て來た。

Gaetani²⁴⁾及び Rondoni²⁵⁾は Papain で gelatin を消化する場合、benzpyrene や methy-cholanthrene が Papain 活性を抑制し、しかも非癌原性炭化水素にはこれらの作用のないことを報告し、又 Crabtree は 3-4-benzpyrene とSH基を保護する物質と一緒に處理してみると發癌性が低下することを報じている。

これらの知見は、放射線による生物學的作用の基礎機轉が、SH基酸素の活性度の障害によるものであるという考え方と、併せ考えると、眞に興味深いものがある。

0.5cm直径の如き小さな照射野にて、レ線が照射された場合に、當然そこにSH基の障害の如き放射線化學的な變化が起るであろうが、この様な變化が、体液内に存在する、Gulthathion, Ergothionene, Cystein 等の如き物質により再賦活され、或は保護せられ、組織學的な變化を來たす前段階に於いて修復され、照射線量に相當する組織學的な變化が生起されないのではないかと推測する。

結 語

1. 著者の用いたレ線照射條件にて、マウスの臀部に毎週1回 800r を照射して、レ線皮膚癌を形成せしめるには、35週間に 28,000 の總線量を要した。

2. レ線照射条件並びに照射線量が同一であつても、照射野の大きさによつて皮膚癌発生率に差がある。

a. 0.5cm直径の照射野にては、疣贅の発生も見られず、乳頭腫の形成も認められない。局所の生物學的反應は、照射線量に比して、極めて輕微であつた。

b. 1cm直径の照射野にては、乳頭腫を基準にした有効總數の10%にレ線皮膚癌が形成された。

c. 1.5cm直径の照射野にては、有効總數の38%にレ線皮膚癌が形成され、更に大きい 2.8 cm²の照射野では44%の発生率が認められた。

d. 従つてレ線皮膚癌を高率に形成せしめるには、1cm直径以上の照射野が必要である。

3. レ線皮膚癌發生の過程を見るに、肉眼的にはレ線照射により角化、肥厚した皮膚に、疣贅を生じ、更に乳頭腫を形成し、乳頭腫が脱落することによつて生じた潰瘍より、皮膚癌が發生した。組織學的には、照射局所に於ける上皮の増殖と、皮下組織の共動的な變化は注目し得るが、殊に皮下血管の高度の障害は、發癌に密接なる關係があるものと推測する。

4. 照射野の大きさによつて發癌率の異なるという興味ある實驗結果は、照射線量のみにて發癌が決定づけられないことを意味する。即ちレ線の直接作用の影響のみにて生物學的作用が生起されるものではなく、間接作用の占める部分がすくな

いことを示すものである。レ線の發癌實驗に於いても、照射野因子の影響を見たことは、まことに興味ある事實である。

終りに臨み、組織所見については本学病理学教室矢川助教授の御教示を戴いたことを附記し、深甚なる謝意を表します。

附記. この研究は文部省科学研究費の補助によるものなることを記し、謝意を表す。主任研究者 金田弘

文 献

- 1) 近藤：日本医放会誌 16, 1956; 955. —2) 近藤：日本医放会誌 16, 1956; 1069. —3) 近藤：日本医放会誌 17, 1957; 21. —4) 今岡：日本医放会誌 12, 5, 1953; 11. —5) 金田：信州医学 5, 1956; 287. —6) 金田：治療 39, 1957; 637. —7) Kaneda: Med. J. Shinshu Univ. 1, 1956; 243. —8) Joyet and Hohl: Fort. Geb. Röntg. 82, 1955; 389. —9) MacComb: Am. J. Roentg. 10, 1939; 437. —10) Ellis: Brit. J. Radiol. 15, 1942, 348. —11) Cohen: Brit. J. Radiol. 22, 1949; 160. —12) Ellinger: Radiology. 40, 1943; 62. —13) Lasnitzki: Brit. J. Radiol. 20, 1947; 240. —14) Kröcker: Fort. Geb. Röntg. 84, 1956; 392. —15) Kaneda and Tanei: Med. J. Shinshu Univ. 2, 1957; 209. —16) 後藤：放射線による職業的慢性障害, 昭30, 南江堂. 17) 関：皮性誌, 63, 1953; 126. 18) 塚：皮性誌, 52, 1942; 329. —19) 福田：皮性誌 53, 1948; 71. —20) 村上, 中村：最新医学 112, 1956; 52. —21) Handley: II Internat. Krebskongress (Brüssel) 2, 1936; 63. —22) Kreyberg: Virch. Arch. 273, 1930; 367. —23) 吉田：癌の発生 昭23; 日本医書. —24) 中馬, 徳田：癌 45, 1954; 189. —25) Gaetani: Tumori. 32, 1946; 165. —26) Rondoni: Pontifi. Aede. Scienti. 12, 1948; 2. —27) Crabtree: Cancer Res. 4, 1944, 668, *ibid.*, 5, 1945; 346.

Experimental Studies of X-ray Cancer (6th Report)

Taiju Matsuzawa

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. Dr. H. Kaneda)

As described on the previous paper, the skin reactions on the irradiated area with large x-ray dose through such a small field size as 0.5 cm. diam. were very slight and on the irradiated area not only skin ulcer, but also skin cancer was not noticed.

In this experiment, the lumbar regions of mice, which were divided in four groups with various field size, were irradiated under the following conditions.

Tumor Incidence following fractional Irradiation of X-ray
through various Field Size on the Skin of Mice.

Group	Field-size	Number of mice			Papilloma				Squamous cell cancer			
		control	experiment	total	Effective total	Number of animals	per cent	Average latent period	Cancer	Pre-cancer	total	per cent
A	2.8 cm ²	10	20	30	9	8	89	28 weeks	4	0	4	44
B	1.8 cm ²	10	20	30	13	11	85	30 weeks	4	1	5	38
C	0.8 cm ²	10	20	30	19	3	16		1	1	2	10
D	0.13 cm ²	10	20	30	17	0	0		0	0	0	0

Physical Condition of Irradiation:

Phillipus Tube; 40 KV; 2 mA; distance 3 cm; filter 1mm Al;
output 600 r per minute.

The results were as indicated on the table.

The summary of the experiment was as follows;

1. Under the irradiated condition applied, it may be mentioned that the total x-ray dose to produce a skin cancer of the skin of mouse is about 28,000r for 35 weeks.

2. Though under the same physical condition of x-ray irradiation, it was noticed that larger the field size is, the easier to produce a skin cancer becomes.

a). Under the field size of 0.5 cm. diam. both wart and papilloma formation were not found, and the skin reactions were more slight than those in the case of larger field size.

b). In the case of 1 cm. diam. (0.8cm²) skin cancer was produced at the rate of 10 per cent of effective total.

c). In the case of 1.5 cm. diam. (1.8 cm²) the rate of the production of skin cancer was 38 per cent and under 2.8 cm². 44 per cent.