The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	放射線増感剤の研究 : 酸素効果について 第2報
Author(s)	吐師, 正知
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1969, 29(6), p. 622-625
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19452
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

特別掲載

放射線増感剤の研究—酸素効果について(第2報)

京都大学医学部放射線医学教室
吐 師 正 知

The studies of radiosensitizer (Part II)

by

Masatomo Hashi

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

The studies were made on the effect of hydrogen peroxide in conbination with X-irradiation upon the mitotic index and reproductive capacity of Ehrlich ascites tumor cells and the tumor regression of Ehrlich solid tumors.

Ehrlich ascites tumor and Ehrlich solid tumor innoculated to DD-strain mause and treated with 3% hydrogen peroxide (0.3 cc) and X-irradiation. In my experiment, effect of 3% hydrogen peroxide combined with X-irradiation was characterized by thease features.

1) Tissue oxygen tension was increased by local injection of 3% hydrogen peroxide to Ehrlich ascites and Ehrlich solid tumor in vivo.

2) Mitotic index in Ehrlich ascites tumor was greater in the rate of mitotic inhibition and was sleightly longer in the time to reach the initial value in hydrogen peroxide injected groups than control groups.

3) In the reproductive capacity of Ehrlich ascites tumor cells, the mean survival of host mice delayed in hydrogen peroxide injected groups compared with control groups under X-irradiation. (500 R)

4) In tumor regression of Ehrlich solid tumor, the rate of tumor regression was more effective in hydrogen peroxide injected groups than control groups, espesially from 5th day after irradiation.

5) When hydrogen peroxide administered directly to Ehrlich solid tumor, cell damage and tissue necrosis demonstrated rediomimeticaly in histrogical studies.

I. 緒 言

悪性腫瘍に対する放射線治療において，相当進行した癌患者，放射線感受性の低い悪性腫瘍患者に高圧酸素療法の併用が最近広く行なわれるようになつて来た．酸素効果を放射線治療に応用する一つの方法として，酸素濃度を高めるような薬剤を腫瘍内に注入して腫瘍組織内を高酸素状態にして治療成績を上げることも，今後の放射線療法に必要ではないかと考えられる．

その基礎研究として3%過酸化水素水をエールリッヒ腹水癌および結節癌の中に注入し，その放射線増感効果をしらべてみた．

II. 組織酸素圧の測定

第1報に述べたように，enclosed type platinum electrodeを使用し，その電流値を島津自記オキシグラフOX2型に記録した．Fig 1に示すごとく，エールリッヒ腹水癌では，3%過酸化水素注入により腹水中の酸素濃度は約 1.3倍に上昇した．またエールリッヒ結節癌でもFig. 2に示すごとく3%過酸化水素水注入で酸素圧は約 1.4倍に上昇している．このことより3%過酸化水素水注入により充分高酸素圧状態になつていることが推察され

Fig. 1. The oxygen tension which was recorded by enclosed type electrode put in the ehrlich ascites tumor.

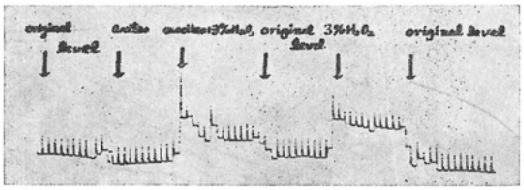
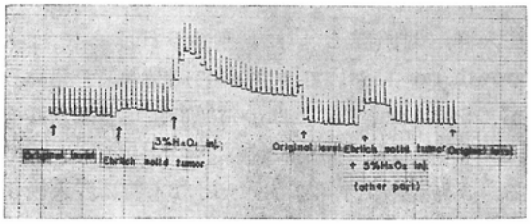


Fig. 2. Oxygen tension which wos recorded by enclosed type platinum electrode. put on ehrlich solia tumor.



る.

III. 実験方法

照射条件

200kVp, Filter 1.5mmCu+ 0.5mmAl,20mA, H.V.L. 2.0mmCu, dode rate 50R/min (F.S.D40 cm) 線量測定は simmens の universal dosimeter を使用した.

A. エールリッヒ腹水癌の mitotic index におよぼす影響.

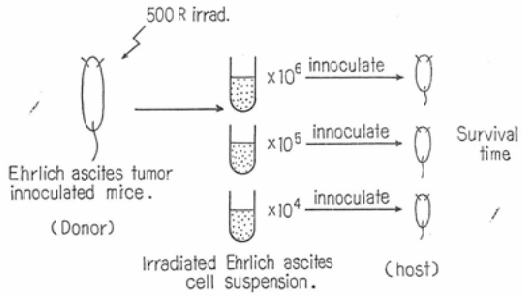
エールリッヒ腹水癌細胞10^6コを移殖後7日を経過した dd 系マウス（生後10週）5匹を1群として，照射直前3％過酸化水素水 0.3ccを腹腔内に注入し，それぞれに 100R，200R，300Rを全身照射し，照射直前，照射後3，6，10，24時間後における腹水癌細胞 1,000ケに対する mitotic indexの変動を検べ，対照群(生理的食塩水注入)と比較した.

エールリッヒ腹水癌の染色は，ダーリヤ染色による“水処理おしつぶし法”により行なつた（詳細は第一報にて述べた).

2. エールリッヒ腹水癌の reproductiue Capacity におよぼす影響.

Fig. 3に示すようにエールリッヒ腹水癌移殖後7日目の dd 系マウスに3％過酸化水素水 0.3cc

Fig 3.



を注入し 500Rを全身照射して，照射直後の腹水を採取して，腹水癌細胞数10^6コ，10^5コ，10^4コの濃度でdd系マウス（生後7週）10匹づつ移殖し，宿主マウスの移殖後の生存日数を観察した.

3. エールリッヒ結節癌におよぼす影響.

エールリッヒ腹水癌，約 0.2cc（約10^7コ）を2倍に稀釈して，これを dd 系マウス（生後10週）の背部皮下に移殖した. 結節癌は移殖後約2週間を経過して tumor volum（長径×短径×高さ）が4.00cm³～6.00cm³ までのものを各群10匹をえらび，照射直前3％過酸化水素水 0.3ccを結節癌内に注入し，鉛で正常部位を防護して，結節癌に 1,500Rおよび 500R，3回照射して，照射後の発育度を対照と比較した.

実験結果

1. エールリッヒ腹水癌の mitotic index におよぼす影響.

100R照射の場合，対照群では3時間後には mitotic index は多少減少するが，6時間後には反動的に mitotic index は増加する. 3％過酸化水素水注入群（以後注入群と略す）では核分裂抑制において，抑制度が大であり，かつ照射前値への回復も対照に比べ遅延する.

200R照射の場合には，核分裂の抑制では，6時間，10時間後では注入群は抑制度が大であり，照射前値への回復においても注入群時間後，対照群時間後で有意の差を認める.

300R照射の場合には，核分裂の抑制では，有意の差は認めないが，照射前値への回復においては，注入群時間後，対照群時間後で有意の差を認めた. 100R～ 300R範囲では両群とも24時間後

Fig. 4.

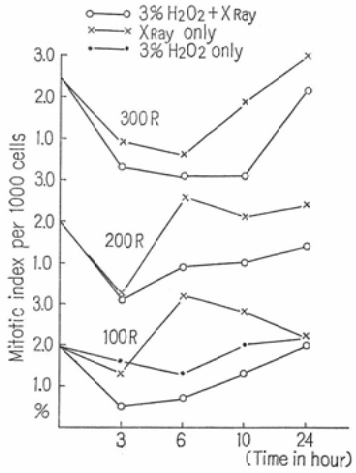
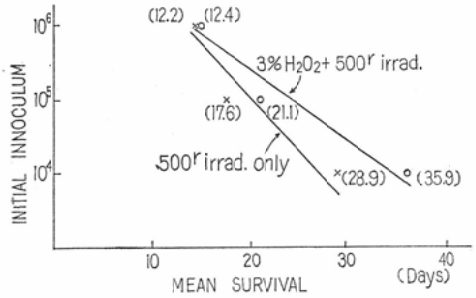


Fig. 5. Mean survival of recipient animals following inoculation of various numbers of Ehrlich ascites cells.



には，照射前値へ回復している (Fig. 4参照).

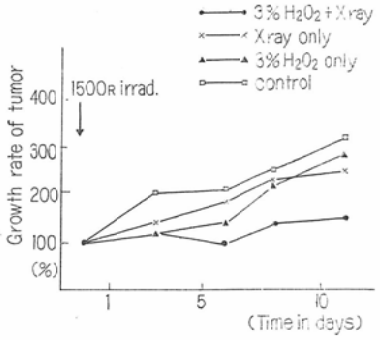
2. エールリッヒ腹水癌の reproductive Capacity におよぼす影響.

Fig. 5に示すごとく3％過酸化水素水注入群では，reproductive capacity の破壊が対照に比してより大きくなるため，同数のエールリッヒ腹水癌細胞を移殖しても donner mice の生存率はのびる．10^6コ移殖では平均生存日数はほぼ同一であるが，10^5コ，10^4コ移殖群では，移殖細胞数が少なくなるにつれ平均生存日数は対照に比べ明らかに延長して来る．これよりエールリッヒ腹水癌の reproductive capacity の破壊の程度においても増感効果を認めた.

3. エールリッヒ結節癌におよぼす影響

Fig. 6に示すごとく 1,500R照射の場合では，

Fig. 6.



注入群，対照群ともに照射後5日目までは，growth rate において tumor の抑制効果を認めるが，5日をすぎるころより対照群に比べ注入群では tumor の発育抑制において明らかな差を認める．3％過酸化水素水注入だけでも特に注入後5日目みでは腫瘍の発育に対して抑制効果がみられ，radiomimetic な作用のあることがうかがわれる.

Fig. 7.

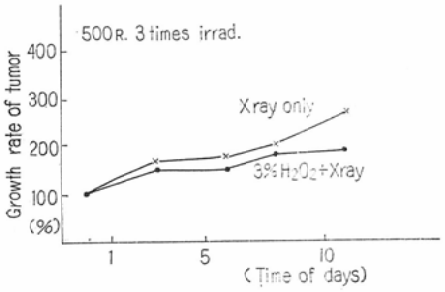


Fig. 7 に示すごとく 500R，3回分割照射では，注入群，対照群の間に明らかな差は認められず，10日前後から注入群では対照群に比べ腫瘍発育抑制効果において差を認める.

考案

3％過酸化水素水注入による高酸素状態でエールリッヒ腹水癌の mitotic index, reproductive capacity エールリッヒ結節癌の発育抑制等において放射線増感効果をみとめた．牧野[6] 等によると，エールリッヒ腹水癌に過酸化水素水を注入した時，その90％の細胞に障害が起こることを報告している．Stecherl[2]はエールリッヒ腹水癌マウス

に過酸化水素注入により，その生存日数がのびたことを報告している．このことより3％過酸化水素水注入のみにより radiomimetic な作用を期待しえるわけである．実験結果では，mitotic index の場合，放射線照射程ではないが，軽度の核分裂の抑制がみられる．結節癌においても3％過酸化水素注入後5日目位までは腫瘍の発育抑制に効果がみとめられる．エールリッヒ結節癌に過酸化水素を注入して，組織学的にみると放射線照射の場合と同様の組織壊死，細胞の膨化がみられた．放射線感受性に対する過酸化水素水注入による増感効果は，1948年 Thoday[7]，Read によつて，細胞障害物質である過酸化水素が放射線の genetic effect を増加させることを報告している．以後，Hollcroft[4] が過酸化水素が放射線照射による tumor regression に対して増感効果があることを報告している．

これらのことより過酸化水素自体に細胞毒として効果があるため，さらにその副作用については研究の必要を痛感するが，臨床的にも皮膚への原発癌，転移癌の放射線治療に応用することは興味があると思う．

結　語

1．dd 系マウスに3％過酸化水素水をエールリッヒ腹水癌，結節癌に局所注入して放射線増感効果を認めた．

2．3％過酸化水素水注入だけでも，エールリッヒ腹水癌の mitotic index，結節癌の発育抑制において radiomimetic な作用を認めた．

3．エールリッヒ腹水癌，結節癌に3％過酸化水素水を注入し，enclosed type platiuum electrode で酸素圧を測定すると，酸素圧腹水癌では約 1.3倍，結筋癌では約 1.4倍に上昇し高酸素圧状態になることがわかつた．

「本論文は，一部文部省科学研究費の援助によるものであることを記し深謝します．」

References

1) Bark. D. and Woods M.: Radiation Res., 3, 212–246, 1963.
2) Doniel A. Boroff, et al.: The effect of hydrogen peroxide and X-irradiation, single and in combination, on the growth and development of Ehrlich ascites tumor in mice. Brit. J. Rent., 82, 322–324, 1964.
3) Hoffman, J.G., et al.: Quantitative determination of the growth of a transplantable mouse adenocarcinoma. Cancer Res., 3, 237–242, 1943.
4) Hollcroft, J.W., Lorenz, E. and Matthews, M.J.: Nat. Cancer Inst., 12, 751–763, 1952.
5) Klein G.: Use of the Ehrlich ascites tumor of mice for quantitative studies on the growth and biochemistry of neoplastic cells. Cancer, 3, 1052–1061, 1950.
6) Makino, S. and Tanaka, T.: Gann., 44, 39–46, 1953.
7) Thoday, J..M, and Read, J.: Nature, 160, 608, 1947.