



Title	Friend病に対する放射線の作用
Author(s)	坂本, 澄彦
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1964, 23(10), p. 1252-1264
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19682
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

Friend 病に対する放射線の作用

東京医科歯科大学医学部放射線医学教室（主任 足立 忠教授）

坂 本 澄 彦

（昭和38年11月25日受付）

The Radiation Effects On Friend Virus Disease

By

Kiyohiko SAKAMOTO

Department of Radiology, School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University,
Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan.

The Friend Virus disease, characterized by enlarged spleen and appearance of abnormal cells in peripheral blood stream, is easily establishable by injecting Friend Virus intraperitoneally to experimental mice ddK.

In this experiment, 80 per cent of the ddK mice suffered from Friend Virus disease died within 100 days.

As to the irradiation effects in the process of this disease, several ways of total body irradiation were employed and enlargement of spleen, mortality and histological findings were observed.

Single and fractionated irradiation are used. The single irradiation of 500r, 300r and 200r, the fractionated irradiation of 500r total dose (100r/5days and 50r/10days) and 300r total dose (100r/3days and 50r/6 days) were performed.

The influences to the mortality are almost negligible except in the single 200r irradiation group. The suppressive effects on splenomegaly however, are quite remarkable in all irradiated cases especially with the single 500r irradiation group. The histological findings are compared and discussed.

目 次

- I. はじめに
- II. 実験的目的
- III. Friend 病を起すには
- IV. 使用材料及び基礎実験
 - (1) 接種量と脾重量
 - (2) 接種量と生存との関係
- V. Friend Virus 接種後の脾腫と死亡率について
 - (1) 脾腫について
 - (2) 死亡率について

VI. Friend 病に対する放射線の作用

- (1) 照射装置、照射条件及び判定
- (2) 1回照射の場合
 - i) 500r 照射の場合
 - ii) 300r 照射の場合
 - iii) 200r 照射の場合
- (3) 分割照射の場合
 - i) 500r 分割照射の場合
 - ii) 300r 分割照射の場合

VII. Friend 病マウス及び放射線照射の際に起る脾腫

組織の変化

- (1) 正常脾
- (2) 対照群(非照射群)
- (3) 照射群

VII. 考察及び総括

I. はじめに

Friend 病と云うのは Friend Virus によつて誘発される類白血病である。

1953年に Selby が Ehrlich 腹水癌細胞の原形質中に規則正しい配列を示す約 $40\text{m}\mu$ の Virus 様小体を電子顕微鏡上に認めその共同研究者の Friend が1954年から Ehrlich 腹水癌細胞のホモジネートの4万回転遠心上清を Swiss 系二十日鼠の24時間新産仔に累代接種を続けた所、1957年に至り脾及び肝の腫大と末梢血中に未熟細胞の出現をみ、又 Swiss 系二十日鼠に90%以上の発現率で再現出来る一定の病変を得ることに成功したのである。

本病変の真の性格については未だ詳細に研究されたものとは云えず、米国に於ても論議されている。これについては Harven, Furth, Friend^{1, 2, 3}らの研究があり、日本に於ては癌研の春日、太田らの報告がある。春日、太田^{19, 20, 21, 22}らの報告によると Friend 病に於ては腫瘍細胞が末梢血中に出現し白血病類似の像を呈すること、及び腫瘍細胞の起源は形態学的には細網細胞系に求むべきことが推定されている。そしてこの Friend 病は Moloney 白血病と共に哺乳動物で手軽に取扱える特異的なウイルス性疾患として注目に値するものである。

II. 実験的目的

此の Friend 病に対し放射線治療効果についての研究は本邦では未だみられない。私は Friend 病マウスに対して放射線の全身照射を行えば異常細胞の増殖を抑え、それによつて Friend 病マウスに治療効果が現われるのではないかと考えた。又 Friend 病は白血病類似の疾患であり、Friend 病に対する放射線照射実験は、人類の白血病に対する放射線の治療について、何らかの指針を得ることが出来るのではないかと考え、Friend 病マウスに対する放射線の全身照射と、その際起る脾臓の変化について組織学的検索を行つた。

III. Friend 病を起すには

既に Friend 病に罹患しているマウスの脾臓を取り出し、直ちに此に9倍の生理食塩水を加えてホモジナイズしそれを1分間3000回転で10分間の遠心沈澱を行う。そしてこの上清液をマウスの腹腔内に注入接種すると Friend 病が起つてくる。

IV. 使用材料及び基礎実験

此の実験では ddK 系♀マウスで体重 18.5 ± 3.0 g のものを使用し先ず次の基礎実験を行つた。癌研に於てはマウスに対する Virus 接種量を 0.1 ml としているが²²、この接種量を増した場合にマウスの脾腫及び生存に如何なる変化があるかを観察することが基礎実験の目的であつた。

(1) 接種量と脾重量

接種量を 0.1 ml から 0.5 ml 近の 5 群に分けて各群30匹ずつのマウスを使用して脾重量の推移を観察した。

(結果)

ddK 系♀正常マウスの脾重は 0.1 g 前後であり Virus を接種したマウスの脾重は第1表に示される。この表からも明かな様に Friend 病マウスの脾臓は非常なる腫大を示していて、0.1 ml から 0.5 ml 近の接種量と脾腫大には関係のないことが判つた。尙この 5 群については、二項確率紙クラブアディションの方法によつて検定した。

第1表 接種量と脾重

接種量 (ml)	脾 重 (gr)	
	2 過 後	4 過 後
0.1	0.73	1.65
0.2	0.68	1.71
0.3	0.71	1.81
0.4	0.65	1.61
0.5	0.72	1.72

(2) 接種量と生存との関係

(1)の実験によつて Virus 接種量と脾腫の大きさには関係がないことが判つたが、それでは接種量を多くしてもマウスの生存には影響を及ぼさないであろうか、それを確かめるために、(1)の実験と同様接種量 0.1 ~ 0.5 ml 近の 5 群について 100 日生存を観察した。春日、太田らの ddOM 系

マウスを使用した実験では 100 日以内に全数が死亡すると報告しているのでこの実験に於ても 100 日間の観察を行つたものである。

(結果)

この結果は第2表に示してあるがこの表で分母は実験総数、分子は 100 日生存数を示している。第2表から判る様に、dd K 系♀マウスを使用した実験では接種後 100 日に於て尚各群夫々、相当の生存数を示している。この 5 群の間には有意差はない。(2 項確率紙クラブアディションの方法により検定)

第2表 接種量と生存

接種量	100日生存数
0.1ml	4/27
0.2ml	5/35
0.3ml	12/33
0.4ml	10/34
0.5ml	7/29

以上 2 つの基礎実験の結果、以後の実験はすべて 0.3ml ずつ接種をして行つた。

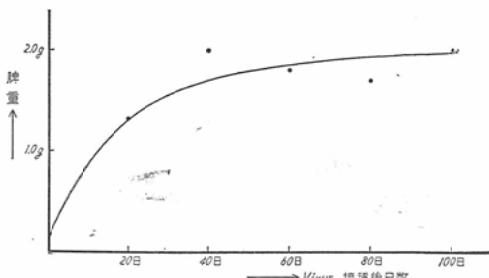
V. Friend Virus 接種後の脾腫と死亡率について

(1) 脾腫について

基礎実験に於て Virus の接種量を 0.3ml と決定したが、接種後 100 日迄の脾重量の変動を測定すると第3表の如くなる。第3表で示されている脾重量は各期間に死亡せるマウスの脾重量の平均値である。而して此を図示したのが第1図で此によると接種後約40日迄は著明な増加を示し、その後はほぼその重量を保つていることがわかる。而して接種後 7 日目頃には脾重量は 0.6g 前後となり、この時期に至れば腹部觸診により脾腫は外部から確認することができる。後述する X 線照射実験はこの点を考えて、接種後 7 日目に此を開始した。

第3表 脾重量の推移

接種後の期間	0～21日	21～40日	41～60日	61～80日	81～100日
脾重量 (g)	1.33	2.01	1.81	1.70	2.00
動物数	5	6	5	2	1



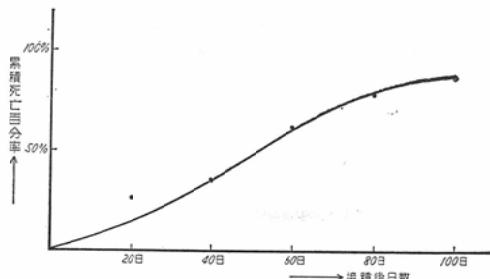
第1図 脾重量の推移

(2) 死亡率について

前記の基礎実験の死亡率は、接種後 100 日目のものであつたがこの間に於ける死亡率の変動は大体同様の S 字状の経過を示して漸増している。その 1 例を示すとその数値は第4表の如くなり、これを累積死亡百分率について図示すると第2図の如くなる。此によれば LD₅₀ に相当する所は接種後約50日目の所にある。以上は Friend Virus 接種のみによるマウスの脾腫及び死亡率を示したものであるが、此に放射線を照射した場合どんな効果を及ぼすかと云う点が私の実験の目標である。

第4表 Friend 病マウスの死亡の 1 例

接種後の日数	0～20日	21～40日	41～60日	61～80日	81～100日	実験総数
死亡数	6	2	6	4	2	
累積死亡数	6	8	14	18	20	23
累積死亡百分率	26%	35%	61%	78%	87%	



第2図 累積死亡百分率による死亡率曲線

VI. Friend 病に対する放射線の作用

(1) 照射装置、照射条件及び判定

i) 照射装置

治療用 X 線装置 (Siemens Stabilipan)

ii) 照射条件

200KV, 18mA, 0.2mmCu, F.S.D. = 50cm
線量率 109r/min. 照射は直径13cm, 高さ 2.5cm の円筒形の箱に 5~10匹ずつのマウスを入れて, 15×15cm の照射野を用いて行つた。

尙実験は1回照射及び分割照射の2種類について行つた。

iii) 照射効果の判定

照射後の効果の判定基準としては、前記の場合と同様、脾腫に対する効果と死亡率に対する影響を主眼とした。

(2) 一回照射の場合

ddK 系♀マウスの全身照射による LD₅₀ (30日間観察) は我々の以前の実験によると 700r であった。* 本実験に於て照射線量としては 500r, 300r, 200r の3種を選んで全身照射を行つた。これらの各群に対しては夫々 Virus 接種のみで照射を行わないものを対照として比較した。

尙各照射実験に於る対照非照射群の脾重の変動はほぼ同一の経過をとり大差がないことが示されたので照射群と比較する場合には此等の対照群の脾重の平均値をもつて此に当てた。此に反し死亡率の検討の場合には各照射群に於る対照非照射群の数値は多少のバラツキも認められたのでこの場合には夫々個々の場合の対照値を掲げることにした。

i) 500r 照射の場合

① 脾腫の変化

照射後 100 日迄の脾腫の変化を対照非照射群と照射群について平均値を示したものが第5表である。即ち対照非照射群に対して 500r 照射群の脾量は照射後急激なる変化を示し照射後 2 週間で最低値を示し対照群の約 15% 以下の数値を示して、

第5表 500照射による脾重量の変化

照射後 の日数	0~3日	4~10日	11~20日	21~40日	41~60日	61~80日	81~100日
対照群 (非照射)	0.73	1.02	1.41	1.89	1.74	1.83	1.76
照射群	0.48	0.10	0.24	0.32	0.35	0.33	—

* 第21回日本医学放射線学会で発表（栗冠・坂本）

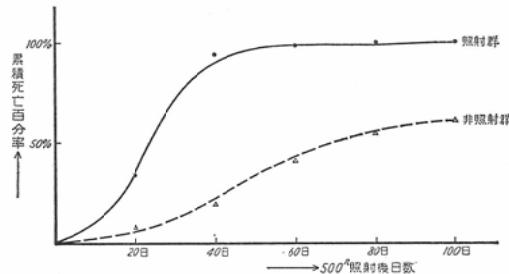
そのまま余り増加の傾向を示さない。

② 死亡率について

死亡率についての数値は第6表に示されており、これを図示したものが第3図である。即ち 500r の全身照射を行つた場合始めの40日で約90%以上の死亡が確認され、80日以後には生存する動物は認められていない。対照非照射群に於ては100日後に於ても死亡が80%以上になることはない。

第6表 500照射による Friend 病マウスの死亡

照射後の日数	0~20日	21~40日	41~60日	61~80日	81~100日	実験 総数
対 (非 照射 群)	死亡数 累積死 亡数	4 4	6 10	11 21	7 28	3 31
	累積死 亡百分率	8%	20%	42%	56%	62%
	死亡数 累積死 亡数	17 17	30 47	2 49	1 50	0 50
照 射 群	累積死 亡百分率	34%	94%	98%	100%	100%
	死亡数 累積死 亡数	17 17	30 47	2 49	1 50	0 50
	累積死 亡百分率	34%	94%	98%	100%	100%



第3図 500r 照射の場合の死亡率曲線

ii) 300r 照射の場合

① 脾腫の変化

この場合の脾腫の変化は第7表に対照値と共に示してある。即ち脾腫の重量は対照より相当前廻るが、500r の場合よりは大であり照射後約 2 週間は著明な減少を示し、その最低値は、その時の

第7表 300照射による脾重量の変化

照射後の 日数	0~3日	4~10日	11~20日	21~40日	41~60日	61~80日	81~100日
対照群 (非照射)	0.73	1.02	1.41	1.89	1.74	1.84	1.76
照射群	0.61	0.30	0.44	0.68	0.63	0.72	0.94

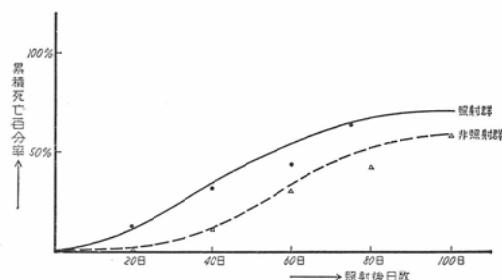
対照の25%となるがその後は漸増して100日目にては対照群の50%位の数値を示している。

② 死亡率について

死亡率についての数値は第8表に示され、それを図示したものが第4図である。300r照射群は対照群よりも全般的に大きい値を示しているが500r程著明ではない。細部に亘つては表に示されている通りであるが照射後100日目の死亡率は、対照非照射群の60%に対して照射群は72%を示している。

第8表 300照射によるFriend病マウスの死亡

照射後の日数	0~20日	21~40日	41~60日	61~80日	81~100日	実験総数
	死亡数	3	5	3	4	
対(非照射群)	累積死亡数	0	3	8	11	25
	累積死亡百分率	0%	12%	32%	44%	
	死亡数	3	5	3	2	
照射群	累積死亡数	3	8	11	16	25
	累積死亡百分率	12%	32%	44%	64%	
	死亡数	3	5	3	2	



第4図 300r照射の場合の死亡率曲線

iii) 200r照射の場合

① 脾腫の変化

200r照射に於る脾腫は第9表の如くである。この場合は照射直後約3日間は対照非照射群と同じ様な増加を示すが、その後の2週間では約40%

第9表 200r照射による脾重量の変化

照射後の日数	0~3日	4~10日	11~20日	21~40日	41~60日	61~80日	81~100日	
	対照群(非照射)	0.73	1.02	1.41	1.89	1.74	1.83	1.76
照射群	0.71	0.43	0.66	0.74	0.94	1.46	1.53	

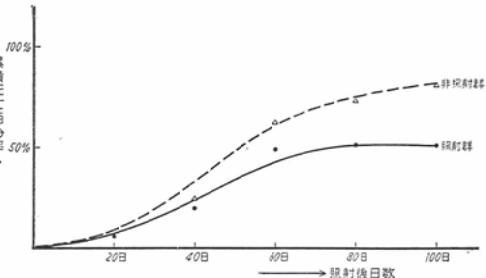
の最低値となりそれより漸次増加を示し、100日目では85%程度の数値が示されている。即ち脾腫そのものに対する効果は前記300rのものに対するよりは少い。

② 死亡率について

死亡率については第10表にその数値を示し第5図にこれを図示してあるがこの場合の特徴として照射群が対照非照射群よりも少い値が示される点である。及ち照射後約60日あたりから両者の間隔は漸次明かとなり、100日目の数値は対照非照射群の80%に対して照射群は51%である。

第10表 200r照射によるFriend病マウスの死亡

照射後の日数	0~20日	21~40日	41~60日	61~80日	81~100日	実験総数
	死亡数	2	6	14	4	
対(非照射群)	累積死亡数	2	8	22	26	35
	累積死亡百分率	6%	23%	63%	74%	
	死亡数	2	5	10	1	
照射群	累積死亡数	2	7	17	18	35
	累積死亡百分率	6%	20%	49%	51%	
	死亡数	2	5	10	1	



第5図 200r照射の場合の死亡率曲線

(小括)

Friend Virusを接種すると著明な脾腫が起り脾腫の大きさは次第に大きくなるが、此に放射線の全身照射を行うと脾腫の著明なる抑制が認められ、照射後約100日目では対照の脾重に比して500rで15%，300rでは55%，200rでは80%となり500r>300r>200rの順に抑制の程度が大きくなつている。

死亡率は500rでは全体として対照より大なる値を示し、これに対し200rの場合には対照群よ

りも照射群の方が少い数値が示されている。300rの場合にはこの中間の様相を示して対照群よりは多少多いと云えるが大なる相違はない。乃ち100日迄の経過について今迄の結果を総括すると表11の如くなる。何故この様なことが起るかの考察は後に行うこととする。

第11表 照射各群に於ける100日後生存数

	100日後生存数		有意差
	対照群 (非照射)	照射群	
500r	19/50 > 0/50		+
300r	10/25 ≈ 7/25		±
200r	6/35 < 17/35		+

(3) 分割照射の場合

前記の一回照射に於て500rでは対照に比し脾臓は著明な縮少を見るが死亡率は反対に著明な上昇が示され、200rでは脾腫の縮少はそれ程ではないが、死亡率は対照よりも少ないなどの結果が得られた。此はFriend病(脾腫)そのものに対する放射線の効果と生体に対する放射線の障害作用との或るバランスによること想像される。即ち500r照射の場合は脾腫に対する効果はあつても生体に対する放射線の作用が強く影響したものとも考えられる。生体に対する放射線の作用は一般に一回射の場合よりも分割した場合の方が減弱すると云われている。此に反し病的組織については一回照射よりは分割の方により大なる効果を認め得る場合もある。この様な観点からとりあえず500rの場合に此を100r毎日5回又は50r毎日10回の分割照射を行つて、此を一回照射の場合と比較することにした。

300rの場合についても同様な分割を行つて補足的の考察の資料とした。尙この効果の判定基準は前記と同様に照射後の脾腫の重量の変動及び死亡の割合の比較によつた。又分割照射実験に於ては接種後7日目より照射を開始し、その後毎日分割を行つたため照射終了の時期は各群の間に数日間の差異があるが、以下脾腫、及び死亡率の検査の期日は照射終了時を起点として何日目と云うこと

にした。

i) 500r 分割照射の場合

① 脾腫の変化

脾重の変動については $100r \times 5 = 500r$ の場合には第12表に示されている。此によれば対照非照射群に対し照射群は照射終了後約60日迄は脾腫の抑制が認められる。即ち照射終了後前記の一回照射の場合と同様約2週迄は脾腫のやや急激な減少があり以後は増加して対照との間に大差を認めることが出来ない。

第12表 $100r \times 5 = 500r$ 照射による脾重量の変化

照射後の日数	0～20日	21～40日	41～60日	61～80日	81～100日
対照群 (非照射)	1.40	1.70	1.71	1.55	1.53
照射群	0.35	0.77	1.55	1.55	1.50

$50r \times 10 = 500r$ の場合については第13表にその数値が示されているがその程度は全般に $100r \times 5 = 500r$ の場合よりはやや弱いがほぼ同様の経過である。

② 死亡率について

$100r \times 5 = 500r$ の死亡については第14表の如く

第13表 $50r \times 10 = 500r$ 照射による脾重量の変化

照射後の日数	0～20日	21～40日	41～60日	61～80日	81～100日
対照群 (非照射)	1.52	1.78	1.85	1.55	—
照射群	0.50	1.02	1.71	1.50	1.50

であり、これを図示したものが第6図である。累積死亡率によつて比較した場合に非照射のものと照射したものとの間には大差は認められないが全般的に死亡率の数値はやや大なる値を示している。殊に照射後20～60日には著るしい。

$50r \times 10 = 500r$ 照射の場合は第15表に示されているが、これを累積死亡率によつて図示すると第7図の如くなる。此によると照射群は対照非照射群に比して大差は認められない。

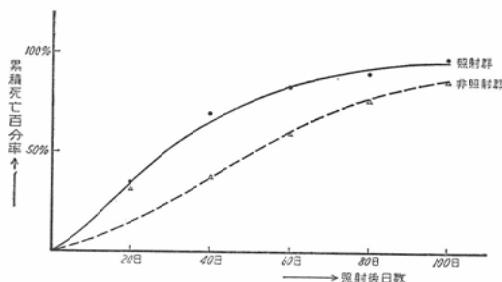
ii) 300r 分割の場合

① 脾腫の変化

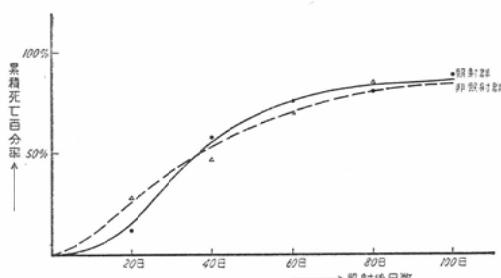
$100r \times 3 = 300r$ の場合の脾重の変動につい

第14表 $100r \times 5 = 500r$ 照射による Friend 病マウスの死亡

照射後の日数	0～20日	21～40日	41～60日	61～80日	81～100日	実験総数
対照群 (非照射)	死亡数 累積死亡数	8 8	1 9	5 14	4 18	2 20
	累積死亡百分率	35%	39%	61%	78%	87%
	死亡数 累積死亡数	10 10	11 21	4 25	3 28	1 29
照射群	累積死亡百分率	33%	70%	83%	90%	97%

第6図 $100r \times 5 = 500r$ 照射の場合の死亡率曲線第15表 $50r \times 10 = 500r$ 照射による Friend 病マウスの死亡

照射後の日数	0～20日	21～40日	41～60日	61～80日	81～100日	実験総数
対照群 (非照射)	死亡数 累積死亡数	6 6	4 10	5 15	3 18	0 18
	累積死亡百分率	29%	48%	71%	86%	86%
	死亡数 累積死亡数	3 3	12 15	5 20	1 21	2 23
照射群	累積死亡百分率	12%	58%	77%	81%	89%

第7図 $50r \times 10 = 500r$ 照射の場合の死亡率曲線

は第16表に示されている。この場合は前記 $500r$ の場合の分割とほぼ同じであり、照射後2週間頃に急激な抑制が認められ、その後は対照との間に差は認められずその変化は $100r \times 5 = 500r$ と $50r \times 10 = 500r$ の中間を示している。

第16表 $100r \times 3 = 300r$ 照射による脾重量の変化

照射後の日数	0～20日	21～40日	41～60日	61～80日	81～100日
対照群 (非照射)	1.60	1.68	1.72	1.73	1.70
照射群	0.4	0.86	1.45	1.50	1.60

$50r \times 6 = 300r$ の場合は第17表に示されてある如く、分割照射に於てはこの場合が脾腫の抑制が最も少いが、照射後60日目あたり迄は脾腫の抑制がみられその後は対照と差がない。

② 死亡率について

$100r \times 3 = 300r$, $50r \times 6 = 300r$ の場合の死亡について表示したものが夫々第18表と第19表であり此を累積死亡百分率によつて図示したのが第8図と第9図である。此によると両者共対照非照射群との差は殆んど認められていない。

第17表 $50r \times 6 = 300r$ 照射による脾重量の変化

照射後の日数	0～20日	21～40日	41～60日	61～80日	81～100日
対照群 (非照射)	1.74	1.70	1.69	1.75	1.50
照射群	0.65	1.28	1.66	1.60	1.50

第18表 $100r \times 3 = 300r$ 照射による Friend 病マウスの死亡

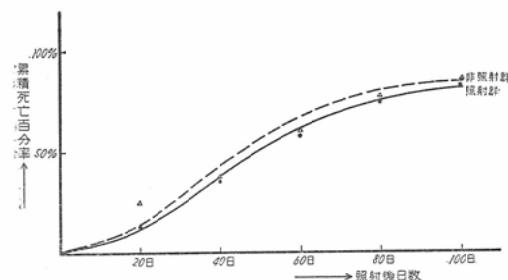
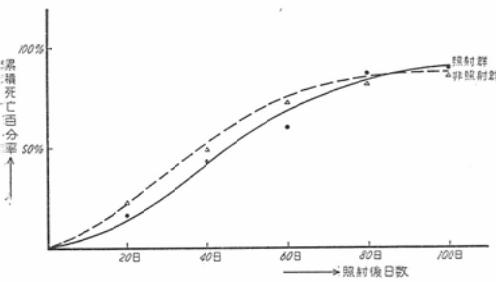
照射後の日数	0～20日	21～40日	41～60日	61～80日	81～100日	実験総数
対照群 (非照射)	死亡数 累積死亡数	6 6	2 8	6 14	4 18	2 20
	累積死亡百分率	26%	35%	61%	78%	87%
	死亡数 累積死亡数	3 3	6 9	5 14	4 18	2 20
照射群	累積死亡百分率	13%	38%	58%	75%	83%

(小括)

全般的に云えば同一線量であれば分割照射の場合は一回照射よりも脾腫の抑制の程度は少い。而して分割の場合の脾腫の抑制の程度はほぼ、 $100r$

第19表 $50r \times 6 = 300r$ 照射による Friend 病マウスの死亡

照射後の日数	0～20日	21～40日	41～60日	61～80日	81～100日	実験総数
対照群 非照射群	死 亡 数	5	6	5	2	1
	累積死亡数	5	11	16	18	19
	累積死亡百分率	23%	50%	73%	82%	86%
照射群	死 亡 数	5	8	5	8	1
	累積死亡数	5	13	18	26	27
	累積死亡百分率	17%	43%	60%	87%	90%

第8図 $100r \times 3 = 300r$ 照射の場合の死亡率曲線第9図 $50r \times 6 = 300r$ 照射による死亡率曲線

$\times 5 > 100r \times 3 > 50r \times 10 > 50r \times 6$ の順になり分割の回数よりは一回の線量の大なる方が有効であることが示されている。照射後約60日を経過すれば各群共対照非照射群との差は殆んど認められず、脾腫抑制の程度はこの時期にはほぼ失われていることが判る。死亡率についてもこれらの関係はほぼ同様であり、即ち 500r 分割では $100r \times 5$ の方が $50r \times 10$ の場合よりも大であるが一回照射よりも少い。 $300r$ では一回照射の場合には対照群よりも大なる数値を示したが、分割の場合には $100r \times 3$ 、 $50r \times 6$ のいずれの場合も対照群

と殆んど同じ数値が示されている。以上により分割照射の場合は一回照射の場合よりも脾腫に対しても死亡に関しても共に効果が少いことが認められている。分割照射の結果を 100 日目の生存数に依つて総括すると第20表の如くなる。

第20表 分割照射各群に於ける 100 日後生存数

	100 日後生存数	対照群と照射群の間の有意差	
		対照群 (非照射)	照射群
$100r \times 5 = 500r$	3/23 ≈ 2/31	(—)	
$50r \times 10 = 500r$	5/21 ≈ 8/26	(—)	
$100r \times 3 = 300r$	3/23 ≈ 6/24	(—)	
$50r \times 6 = 300r$	3/22 ≈ 3/30	(—)	

VII. Friend 病マウス及び放射線照射の際起る脾組織像の変化

前記の如く Friend Virus 接種後マウスの脾臓は急速に増大してくるがその際脾臓に如何なる組織学的变化が起るであろうか？此については既に春日、太田らの報告²²⁾もある。又これに放射線を照射すると脾腫の抑制が認められるが、此等の点について正常マウスの脾組織像と比較しつゝ一応の組織学的検討を行つてみた。

組織学的検討の対象になつたのは 1 回照射のものについてである。而して前記の如く照射は Friend Virus 接種後 7 日目に此を行つてはいるが組織学的対照としたものは照射後、3 日、10 日、20 日、のものについてであり、ほぼ照射後の変動の最も大なる時期を選んだ。これに対応する対照非照射群として夫々接種後 10 日、17 日、27 日のものをとつた。

(1) 正常脾

白脾臓赤脾臓の境界鮮明で赤脾臓の中に多形核巨細胞が比較的多くみられる。（写真1,2）

(2) 対照群（非照射群）

Virus 接種後 10 日頃は角ばつた hyperchromatic な異型細胞の集団が diffuse な増殖を示し（写真3）一部紡錘形をした異型細胞があつて合胞性を示しているのが所々みられる。異型細胞の中には mitosis を起しているものがあり（写真4）脾の一部が異型細胞の増殖のために necrosis を起

している所があり赤脾臓は異型細胞増殖のため殆んど認められない。残存せる sinusoid の中に erythroblast が認められ、megakaryocyte が減少して正常の構造は殆んど失われている。

17日目になると部分的に異型細胞の増殖傾向が抑えられ赤脾臓が少し姿を現わし(写真5)赤脾臓は一部fibrilの増殖が起つて異型細胞の中にlymphocyte が増殖して来ている。erythroblastの増殖も一段と強まり白血球系細胞の増殖もみられる。

27日目になると再び異型細胞の増殖が強くなり、異型細胞の集団の周辺にはリンパ球の増殖がみられ erythroblast や白血球系細胞の増殖もみられる。fibrosisが所々に起つていて、megakaryocyte の増殖傾向はない(写真6)。脾臓本来の構造は殆んど失われている。

(3) 照射群

照射後3日目では異型細胞の増殖抑制はそれ程著明でなく、異型細胞の核分裂像が所々にみられ、対照群に比して erythroblast, lymphocyte, megakaryocyte の増殖がみられる。この変化は 200rから 500rへと照射線量が増すにつれて強くなり 300r では 200r よりも異型細胞の増殖抑制が著明で(写真7,8)細網細胞の増殖がみられる。赤脾臓も姿を現わし白血球系細胞の増殖も所々にみられ、500r 照射群では上記の変化がより著明となる。

照射後10日目では比較的多角形の異型細胞の集団が所々にみられ mitosis を示している異型細胞はみられるが全体として異型細胞の増殖抑制は3日目よりも著明となり、一部は線維性となつている。赤脾臓が多くなり疎になつて来ている。所々にリンパ球の集団がみられ megakaryocyte が可成り増殖し erythroblast もみられる。以上の変化も照射線量の増加に伴つて強くなり、500r 照射の場合には異型細胞の増殖抑制が最も著明(写真9,10)で一部に異型細胞の完全な消失を示し全体としては殆んど増殖像を示していない。

照射後20日目では異型細胞の増殖が再び始り対照群と似た構造を示してくるが、増殖の程度は 200r 照射群で最も強く(写真11) 500r 照射群では異型細胞の増殖は余り著明ではない。(写真12)又

necrosisのあとと思われる可成り広汎なfibrosisを起している所が認められる。赤芽細胞や好中球の増殖が著明で造血性の反応を示している。

(小括)

Friend Virus を接種すると主として赤脾臓に異型細胞が増殖して正常の脾組織は漸次圧迫されるが、17日目頃は正常脾組織の抵抗があつて一時異型細胞の増殖傾向が弱まりその後は再び腫瘍細胞が増殖する。

照射後は異型細胞の増殖抑制が認められ、その程度は線量が大なる程大きいが、その後は再び異型細胞の増殖が始り、照射線量の大なるもの程その傾向は弱い。

VIII. 総括及び考案

以上の実験を総括しつつ多少の考案を試ると次の如くであろう。

(1) Friend Virus をマウスに接種するとFriend 病に罹患し、その一徴候として脾臓には異型細胞の増殖が起り、その結果明かな脾腫を形成して脾臓の重量は漸次増大する。此等の経過は第1図にも示されている如く、接種後約40日迄は急激な増大があり、脾重量は約 1.7~1.8g となつてその後は横ばい状態になる。此等の結果Friend 病に罹患したマウスは漸次死亡するものが多くなり、その死亡曲線はほぼ S 字状を描いて約50日で全体の半数が死亡し、100日目には約80%の死亡率をみるに至る。

(2) これらに対して放射線を全身一回照射をすれば脾腫の形成は抑制される。先ず照射後2週間の間に急激な脾腫の抑制を認めるがその後は比較的線量の大なる場合(500r)には脾腫の抑制は照射後100日程度に至るも尙維持され、その脾重は対照非照射群に比して約15%前後である。これに対し線量の余り大でない場合には再び脾腫が増大し 100日目の重量は 300r で対照の約50%, 200r では対照に比し約80%程度となつている。これらの関係を図示したものが第10図であり、而してこの第10図により、接種後の各時点に於ける対照を 100% として図示したものが第11図である。即ち対照群に比して照射群の脾重の減少の割合を示している。

前記の如く Friend 病に罹患したマウスは脾腫

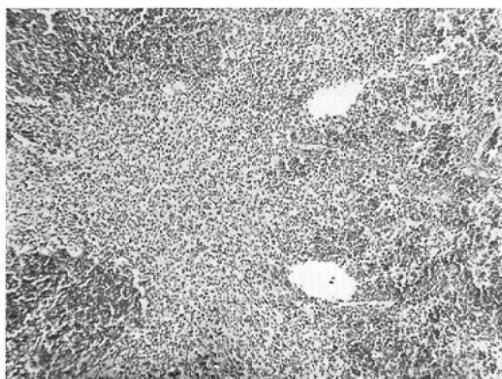


写真1 正常脾（100倍）

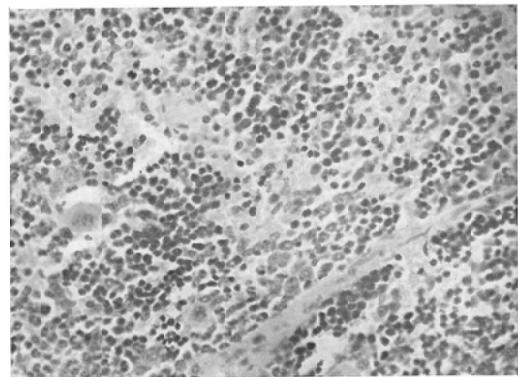


写真2 正常脾（400倍）

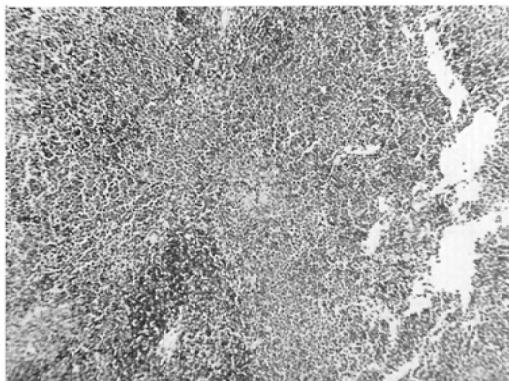


写真3 対照非照射群（接種後10日）
(100倍)

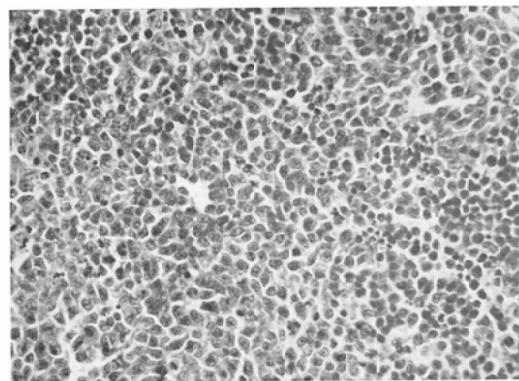


写真4 対照非照射群（接種後10日）
(400倍)

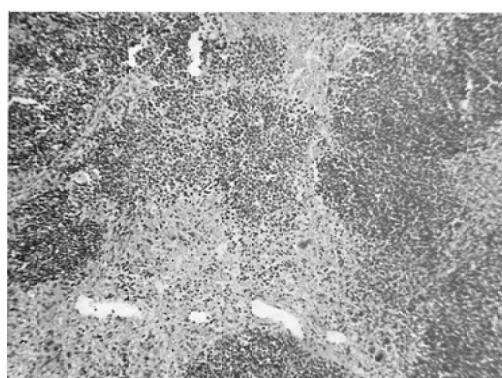


写真5 対照非照射群（接種後17日）(100倍)

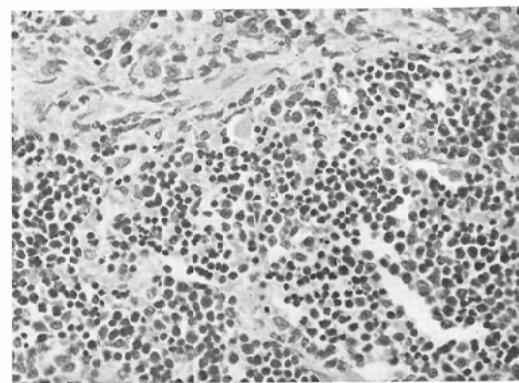


写真6 対照非照射群（接種後27日）(100倍)

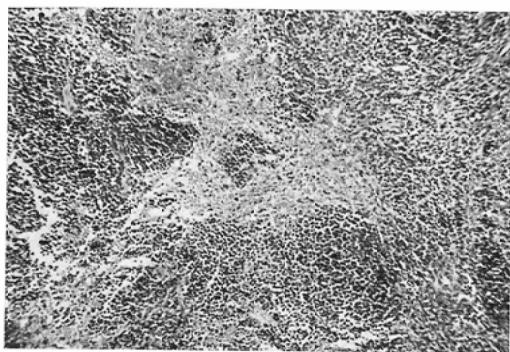


写真7 300r 照射後3日目 (100倍)

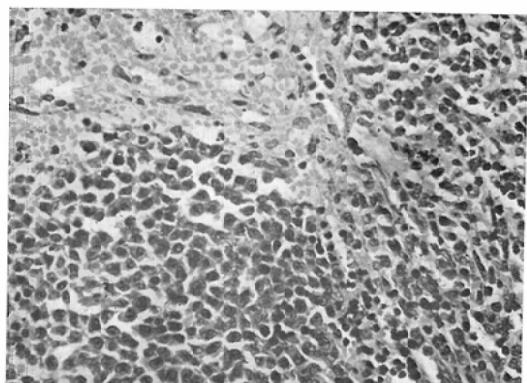


写真8 300r 照射後3日目 (400倍)

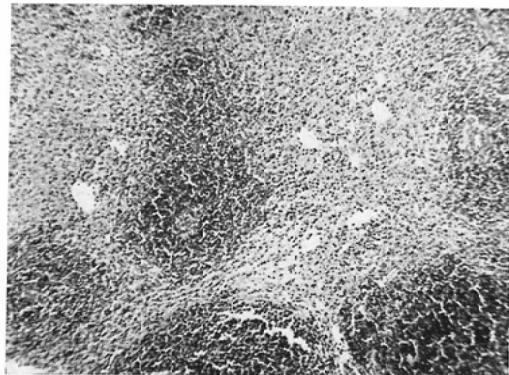


写真9 500r 照射後10日目 (100倍)

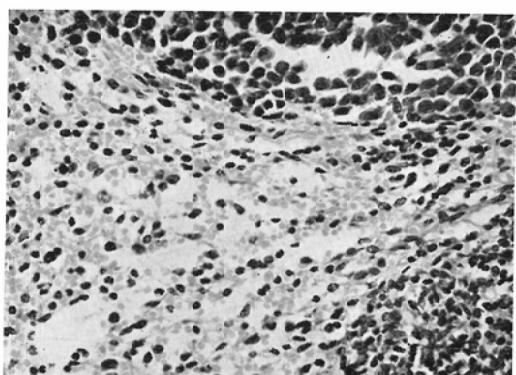


写真10 500r 照射後10日目 (400倍)

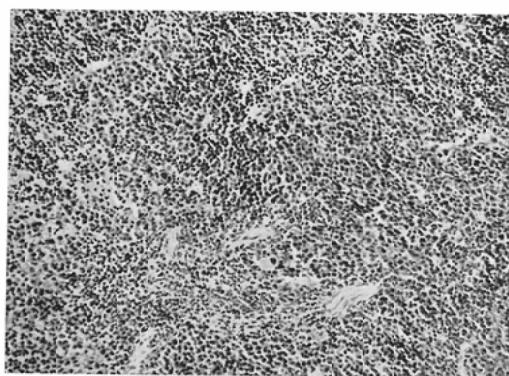


写真11 200r 照射後20日目 (200倍)

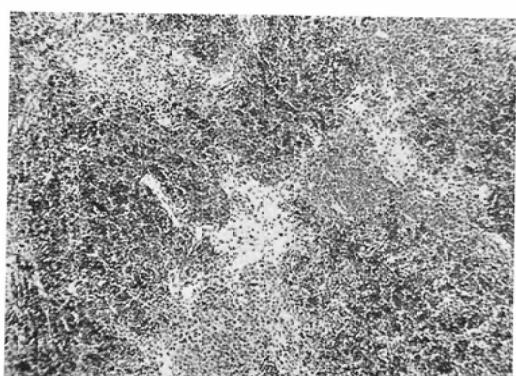
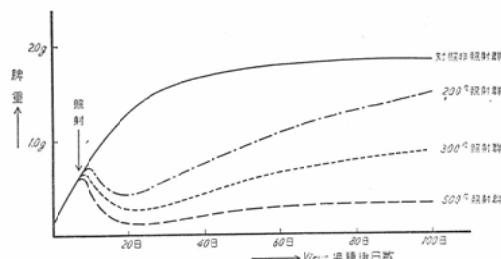
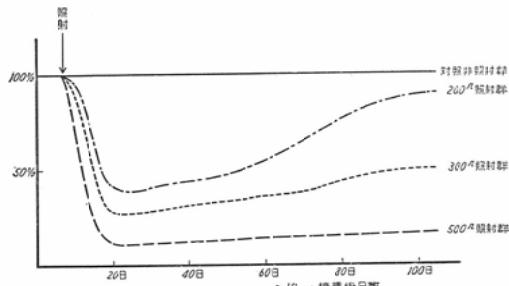


写真12 500r 照射後20日目 (110倍)



第10図 1回照射各群に於ける脾重の変動



第11図 1回照射による脾重の減少率曲線

の増大を起しそれにつれて死亡が漸次増加することが認められているが放射線の照射により脾腫が抑制せられることが Friend 病に対して治療的効果に關係ありとすれば、その死亡も対照非照射群よりも少く表われることが予想される。然し實際上は本実験に示す如く 500r 全身照射の場合には著明なる脾腫の抑制にも拘らず第3図にも示す如く死亡率は対照非照射群をはかる上廻る数値が示されて照射後約60日に至れば殆んど 100% 近い死亡が認められている。300r 照射の場合にも矢張り第4図に示す如く照射後の死亡率は 500r の場合よりは少いが対照非照射群を上廻っている。而して 200r 照射に依つて初めて、その死亡率曲線は対照非照射群を下廻る結果が示されている。脾腫即ち異型細胞の増殖に対しては 500r が最も強く 300r はこれに次ぎ 200r では比較的軽度なる抑制効果を示したがマウスの死亡についても矢張り 500r は最も死亡率が大であり、300r はこれに次ぎ、200r は最も少い、此等の関係は放射線が異型細胞の増殖を抑制する効果と同時に生体そのものに対する障害作用を有するためであり、かかる際の放射線の治療効果を考慮する場合には両者の適當なるバランスを保持することが必要である。

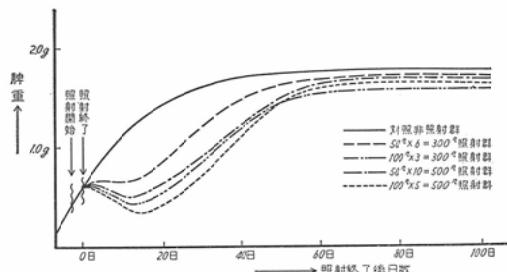
即ち大なる線量の場合には病的異常細胞の増殖は抑えてても同時に生体そのものの障害も大となり、非照射群よりも大なる死亡率を示す如きは最早治療の目的は失われる。脾腫を抑制して、而も生体そのものに余り大きな障害を与えない程度の線量こそ望ましいのである。200r の場合がややこの目標に近づいている。而し全般的に云えば放射線の全身一回照射をもつては脾腫（異型細胞の増殖）を抑える程度の大なる程、死亡も多いと結果となり、大なる治療的効果を期待することは出来ないものと云える。

放射線を照射する場合これらの関係を多少とも改善するためには線量の分割がある。その意味で次に分割照射の実験を行つた。

(3) 分割照射の場合は一般に生体に対する障害作用が軽減されると云われており、このためにより大なる線量を照射することも可能となる一方、病的組織に対しては分割照射が一回照射よりも大なる効果を上げる場合もあり前記の如き大線量が可能となる点からも一段と治療的効果を上げ得る場合も少くない。この様な見地から Friend 病に対し分割照射の実験を行つたのである。

前記の如く分割照射は 500r 及び 300r について行い 500r は 100r × 5 每日、50r × 10 每日とし 300r は 100r × 3 每日、50r × 6 每日としてその脾腫の変動と死亡率を一回照射の場合と比較した。第12図は此等 4 群の実験に於る照射終了後の腫重量の変化を図示したものであるが、脾腫抑制の傾向は第10図に於る一回照射に類似するが、その程度ははるかに軽度であり、照射60日以後では対照非照射群との間に殆んど差が認められない。

又此等 4 群の間にも大差はないが、強いて云え



第12図 分割照射による脾重の変動

ば $100r \times 5$, $100r \times 3$, $50r \times 10$, $50r \times 6$ の順序にありとも云える。即ち一回線量 $100r$ の方が $50r$ よりも効果はやや大きい。これに対して死亡率曲線は第6図、第7図、第8図、第9図に示される如く、 $100r \times 5$ の場合には対照よりやや上廻るが $50r \times 10$, $100r \times 3$, $50r \times 6$ に於ては対照非照射群と殆んど同様である。即ち死亡率も分割により一回照射の場合よりやや軽減されたと考えることも出来る。

全般的に云えば脾腫の抑制も少く、死亡はほぼ対照非照射群と同様なりと云えるわけで、分割により放射線の生物学的効果は著しく軽減せられ、Friend病に対して殆んど放射線照射の効果を上げ得なかつたとも云える。

4) 本実験の目標の第一は Friend病に対して放射線が何等かの作用を現わし得るかであり、第二に、もありとすればその治療効果如何と云う点にあつた。前記の如く放射線は明らかにFriend病の異型細胞の増殖を抑制する効果を現わすが、生命に対する好結果をあげ得ず、異型細胞の抑制の強いもの程生命は短縮せられる結果となつた。

本実験に於ける照射は全身照射として行われ類白血病と称せられる Friend病の如く全身疾患に対しては先ず全身照射を試みるも定法であろう。しかし此により治療効果を期待することは甚だ困難なることも明かとなつた。異型細胞の増殖抑制に対し放射線の如き生体自体に対しても障害作用を有するものを使用する場合は、両者のバランスの保持には余程の考慮を払う必要があろう。此等の関係は、人類の白血病等に対しても、放射線の全身照射が効果をあげ得た報告は少いし、又近時行われる抗癌剤の使用が単に副作用のみ多く、治療効果をあげ得ぬ点からも首肯せられる所であり、今後全身照射のみでなく脾臓だけに照射を行つて治療効果を検討する心要があろう。いずれにしてもFriend病に放射線を照射すると云うことが人類の白血病や悪性腫瘍に対する放射線の治療に対して一つの示唆を与えるものではないかと思われる。

総 括

(1) Friend病に対し放射線照射はその異型

細胞の増殖を抑制する。

(2) 放射線照射により Friend病の死亡率は改善されない。

(3) 一回照射の方が分割照射よりも生物学的効果は大である。

(4) Friend病に対し全身照射の治療効果は期待しにくい。

稿を終るに当り御懇篤なる御指導・御校閲を頂きました、恩師足立忠教授、村井竹雄教授、中村正助教授、現東北大学栗冠正利教授、組織所見の検討に御指導を賜りました本学病理学秋吉正豊教授に深甚なる感謝の意を表します。

文 献

- 1) Micalf, D., Furth, J. et al.: Cancer Res. 19: 52, 1959.
- 2) de Harven, E. & Friend, C.: J.B.C. 7: 747, 1960.
- 3) Buffet, R.F. & Furth, J.: Cancer Res. 10: 1063, 1959.
- 4) Dunn, T.B.: J. Nat. Cancer Inst. 14: 1281, 1954.
- 5) Eckert, E.A. et al.: J. Nat. Cancer Inst. 12: 447, 1952.
- 6) Friend, C. et al.: J. Nat. Cancer Inst. 25: 1279, 1960.
- 7) Nelson, J.B. et al.: Nature. 188: 867, 1960.
- 8) Quaglino, D. & Hayhoe, F.G.J.: J. Path. & Bact. 78: 521, 1959.
- 9) Francisco Duran-Reynals: Physiopathology of Cancer, Second Edition, Paul B. Hoeber, Inc. New York, 1959.
- 10) W.M. Stanley and E.G. Valens: VIRSES and the nature of life, E.P. Dutton & Co. Inc. New York, 1961.
- 11) F.M. Burnet and W.M. Stanley: Viruses, Vol III, Academic Press, New York, London, 1961.
- 12) R.H. Mole: The Hazard to Man of Nuclear and allied Radiation, Second Report, Appendix B, 1960.
- 13) William Bloom, M.D.: Histopathology of Irradiation, Mc Graw-Hill Book Co., Inc. New York, 1948, 243.
- 14) Alexander Hollender: Radiation Biology, Vol. II., Mc Graw-Hill Book Co., Inc., New York, 1955, 333.
- 15) Storer, J.B. et al.: Radiation Res. 6: 188, 1957.
- 16) Paterson, E. et al.: Brit. J. Radiol. 30: 343, 1957.
- 17) Paterson, E. et al.: Brit. J. Radiol. 33: 280, 1960.
- 18) Jordan, D.L. et al.: Radiotion Res. 4: 413, 1956.
- 19) 高山昭三: 医学のあゆみ, 33(11): 606, 1960.
- 20) 春日孟・他: 医学のあゆみ, 40(11): 554, 1962.
- 21) 春日孟・他: 医学のあゆみ, 36(8): 386, 1961.
- 22) 春日孟・他: 癌の臨床, 8(4, 5合併号): 251, 1962.
- 23) 江藤秀雄・他: 放射線医学, 医学書院, 東京, 1959, 921.
- 24) 中原和郎・吉田富三: 癌研究の進歩, 第1版, 医学書院, 東京, 1956, 115.