

|              |   |
|--------------|---|
| Title        | 放射線不感受性に関する研究 第1報   |
| Author(s)    | 松本, 健二  |
| Citation     | 日本医学放射線学会雑誌. 1959, 19(9), p. 1902-1914  |
| Version Type | VoR   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/20271">https://hdl.handle.net/11094/20271</a> |
| rights       |   |
| Note         |   |

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 放射線不感受性に関する研究 第1報

東北大学医学部放射線医学教室 (主任 古賀良彦教授)

松 本 健 二

(昭和34年8月26日受付)

## I 緒 言

## II 実験材料及び方法

## III 観察方法及び実験成績

## A 結節性皮下腫瘍の場合

- 実験1. 非照射群(対照群)の腫瘍体積  
 実験2. 250r照射群の腫瘍体積  
 実験3. 500r照射群の腫瘍体積  
 実験4. 500rを24時間おき2回, 計1,000r照射群の腫瘍体積  
 実験5. 500r前照射腫瘍を再移植した腫瘍の非照射群と250r照射群の体積

## B 腹水腫瘍の場合

- 実験6. 累代照射移植途次に於ける腫瘍細胞増加

## C レ線照射群と対照群との生存日数比較

## IV 総 括

## V 考 按

## VI 結 論

## VII 文 献

## I 緒 言

レントゲン線(以下レ線と称する)不感性(Refractärwerden)の原因として考えられるもの一つに、本来レ線に不感受性の癌の生き残りが再生したもの、及び不感受性癌に分化したものと考えるがある(この点に就いては第2報で詳しく述べることにする)。この可能性を実験的に追求するのが、本実験の研究目標であるが、第1報では主として肉眼的所見として、吉田肉腫<sup>1)</sup>を用いて結節性皮下腫瘍の体積並びに腹水腫瘍細胞数増加とレ線照射との相関関係、及び累代照射移植の場合における腹水腫瘍細胞数の変化、尚以上の実験において担腹水腫瘍ラッテがレ線照射によつて、生命の延長が齎らされるや否やについて研究した。

## II 実験材料及び方法

ラッテ腹腔内で移植後4日目の純培養状態になった吉田腹水肉腫細胞数は1立方耗当り大体10~20万個である。之を実験に当つては各例毎に腹水肉腫を硝子毛細管で採取し、生理的食塩水で約2倍に稀釈した後肉腫細胞数をトーマ氏血球計算盤で1立方耗中の腫瘍細胞数を数えてその含有量をたゞした後、之に応じて腫瘍細胞数が約400万個になるよう計算した腹水量0.04~0.1ccをツベルクリン用注射器を用いてラッテの大腿外側部皮下に移植した。移植後3,4日目には腫瘍が皮下に触知されるようになる。ついで約6,7日目には大豆大に生長する。この時期にレ線照射を行つて、その腫瘍の体積増加の状況を測定した。第1群では移植後6,7日にレ線量250r,500r及び500rを24時間々隔で2回計1,000rを照射したものに就いて、第2群では一旦500rを照射し24時間後に乳様液として再移植した腫瘍の移植後、6,7日後に再び250r照射したものに就いて実測を行つた。計測方法は24時間毎に知覚計又はノギスを用いて出来るだけ正確に腫瘍塊の縦、横及び高さの三者を数回計測し、その各々の平均値の相乗積を以つて体積とした。かくて腫瘍体積の増加速度の大小を以つてレ線感受性の目安に擬したのである。

又腹水腫瘍の累代照射移植では、1回照射レ線量を300r(線量の決定理由については第2報に記述した)として照射後24時間に移植種を採取して数匹のラッテに累代移植を行い、移植後照射せざるラッテを対照例として観察し、他のラッテに累代照射を繰返して、累代照射総累計レ線量30,600rを72累代に亘つて照射した。これを300

~9,900r, 19,800r 及び30,600r 迄の3つに区分して、その中から前述の累代照射移植中の一方を対照例としたものについて、各々無差別に10例取出して1群として3者間の腫瘍細胞増加の動向に差があるや否やについて調査し、之に依つて腫瘍細胞のレ線感受性の変動を探らんとしたのである。尙使用ラッテは春日部雑系で、体重は120g前後のものを選び、雌雄の別なく使用した。

レ線照射方法は結節性皮下腫瘍では、ラッテを腹位に固定し、厚さ2mmの鉛板に直径3cmの円窓をあけて腫瘍部分は完全に照射出来るようにすると共に他の部分は遮蔽した。又腹水腫瘍ではラッテを背位に固定し腹部を中心として全身照射を行った。

レ線照射装置は東芝製 KXC-17 型で、照射条件は二次電圧 180KVP, 二次電流 3mA. 濾過板 Cu 0.5mm+Al 0.5mm, 第一半價層 Cu 0.886mm, 焦点皮膚間距離20cm, 分量39.4r で、時間の基準は照射に要した時間の中間を0時刻とした。

### III 観察方法及び実験成績

#### A. 結節性皮下腫瘍の場合

##### 実験1 非照射群(対照群)の腫瘍体積

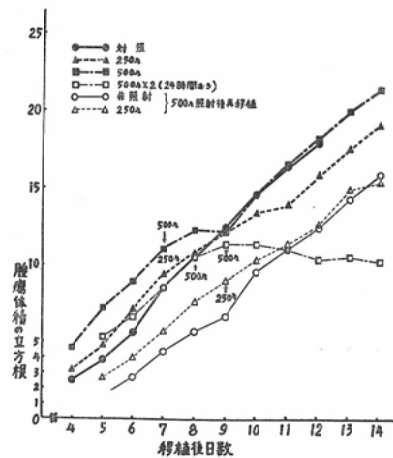
この実験にはラッテ5匹をもつて1群とした。腫瘍の体積は前述の方法で24時間毎に計測した。個体差のためか腫瘍の生長には遅速の差が見受け

第1表 非照射群の腫瘍体積(単位 mm<sup>3</sup>)

| 移植後<br>日数 | 4    | 5    | 6    | 7    | 8     | 9     | 10    | 11    | 12    | 13   | 14   |
|-----------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|
| 例 1       | 39   | 192  | 530  | 1530 | 2420  | 3960  | 6375  | 8300  | 9750  | -    | -    |
| 2         | 1    | 16   | 60   | 320  | 600   | 1008  | 1500  | 2288  | 3135  | 3840 | 5500 |
| 3         | 0    | 16   | 30   | 60   | 525   | 1100  | 1650  | 2800  | 3950  | -    | -    |
| 4         | 0    | 0    | 6    | 27   | 90    | 125   | 343   | 900   | 1920  | 3650 | 4700 |
| 5         | 20   | 65   | 300  | 882  | 2304  | 3320  | 5775  | 8400  | 9900  | -    | -    |
| 平均        | 15   | 58   | 185  | 562  | 1183  | 1903  | 3129  | 4538  | 5731  | -    | -    |
| 平均の立方根    | 2.46 | 3.87 | 5.70 | 8.06 | 10.56 | 12.40 | 14.60 | 16.54 | 17.90 | -    | -    |
| 平均の対数     | 2.72 | 4.52 | 5.75 | 6.30 | 7.10  | 7.60  | 8.06  | 8.45  | 8.70  | -    | -    |

られるも、平均すると一応順調に生長していることがわかる。実験成績は第1表に示す。これを平均値に基づいて体積の立方根を以つて示したものが第1図の腫瘍体積増加図中●—●の符号を以つて示すグラフで、移植後腫瘍が触知される4日目より12日までの間の腫瘍体積の立方根は時間と共に略々直線的に生長している(第2図参照)。然

第1図 腫瘍体積増加図



腫瘍細胞皮下移植後の非照射並びにレ線照射後に於ける、経日的腫瘍体積増加

しこの事は腫瘍の生育が同一の比率で進んだものと解することを認めさせるものではなく9日以後の体積増大率は後述する如く(第6表及び第6, 7図参照)腫瘍体積増大の速度は漸次低下するものであることを指摘しておく。

#### 実験2 250r 照射群の腫瘍体積

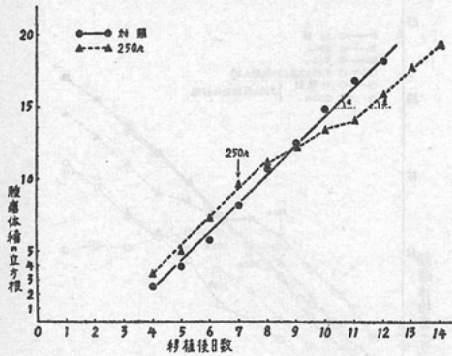
ラッテ5匹をもつて1群とし、腫瘍移植後7日目に250r照射を行った。この実験成績は第2表に示す。又この成績をグラフにしたのが第1図中▲---▲の符号で示したものである。尙この成績を詳しく見るために図示したのが第2図である。即ち非照射群並びに250r照射群の生長線は共に

第2表 250r 照射群の腫瘍体積(単位 mm<sup>3</sup>)

| 移植後<br>日数 | 250r 照射 |      |      |      |       |       |       |       |       |       |       |  |  |  |
|-----------|---------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|--|--|
|           | 4       | 5    | 6    | 7    | 8     | 9     | 10    | 11    | 12    | 13    | 14    |  |  |  |
| 例 1       | 135     | 160  | 460  | 996  | 1287  | 2080  | 2808  | 5120  | 5140  | 3800  | 5450  |  |  |  |
| 2         | 16      | 280  | 740  | 1686 | 1981  | 3420  | 3300  | 3848  | 6500  | 8820  | 10200 |  |  |  |
| 3         | 9       | 63   | 162  | 400  | 945   | 1008  | 1760  | 1824  | 3600  | 4600  | 4570  |  |  |  |
| 4         | 8       | 50   | 185  | 524  | 960   | 1152  | 1720  | 2340  | 3320  | 6150  | 9900  |  |  |  |
| 5         | 8       | 62   | 335  | 818  | 1385  | 1570  | 2510  | 2340  | 3270  | 4180  | 5080  |  |  |  |
| 平均        | 35      | 123  | 376  | 882  | 1311  | 1846  | 2413  | 2694  | 3966  | 5444  | 7018  |  |  |  |
| 平均の立方根    | 3.32    | 4.96 | 7.26 | 9.58 | 10.94 | 12.27 | 13.40 | 13.90 | 15.80 | 17.61 | 19.12 |  |  |  |

直線的であり、而も互に平行線であるが照射群に於いては照射後1日間を経ると生長に抑制があらわれて3日間続き、4日目以後には再び直線的に生長する。併し照射前の生長直線とは平行線にならないで幾分右方に傾斜している。即ち生長率が

第 2 図



皮下腫瘍の生長は、腫瘍体積の立方根で図示すると略々直線となる。250r 照射すると1日おいて生長抑制があらわれ3日間続き、4日目より再び直線的に生長するが、上図の如く $\angle a > \angle b$  となつて照射前よりも生長が遅くなる。

照射前に比較して減少していることを意味する。(第6図の腫瘍体積増大率も共に参照されたい)。

実験3 500 照射群の腫瘍体積

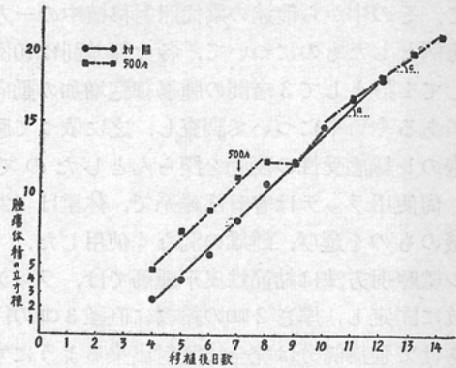
ラッテ5匹をもつて1群として、実験2と同様に腫瘍移植後7日目にレ線照射量 500r を行つた。実験成績は第3表及び第1図中 $\square \cdots \square$ の符号で示したものである。尙この成績を詳しく見るために図示したのが第3図である。この図によつて経過を観察するに照射前の腫瘍生長線は対照例と同じく直線的であつて対照群のそれと平行であるが、照射後1日間を経た後の生長は極度に抑制されて2日後にはかえつて、1日後の体積よりも

第3表 500r 照射群の腫瘍体積 (単位 mm<sup>3</sup>)

| 移植後<br>日数<br>例 | 500r 照射 |      |      |       |       |       |       |       |       |       |       |  |  |  |
|----------------|---------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|--|--|
|                | 4       | 5    | 6    | 7     | 8     | 9     | 10    | 11    | 12    | 13    | 14    |  |  |  |
| 1              | 125     | 434  | 728  | 1430  | 1690  | 1400  | 2464  | 3160  | 3160  | 500   | 6010  |  |  |  |
| 2              | 45      | 343  | 700  | 990   | 1650  | 1630  | 2200  | 3000  | 5100  | 700   | 8080  |  |  |  |
| 3              | 215     | 635  | 1420 | 2600  | 2700  | 2850  | 4500  | 6600  | 8800  | 9800  | 11300 |  |  |  |
| 4              | 125     | 539  | 970  | 1580  | 2640  | 2600  | 5400  | 7750  | 8700  | 12050 | 17500 |  |  |  |
| 5              | 0       | 0    | 90   | 225   | 450   | 540   | 1120  | 2460  | 4400  | 5820  | 6300  |  |  |  |
| 平均             | 102     | 390  | 780  | 1365  | 1826  | 1804  | 3157  | 4594  | 6034  | 7950  | 9838  |  |  |  |
| 平均立方根          | 4.67    | 7.30 | 8.82 | 11.10 | 12.21 | 12.17 | 14.60 | 16.60 | 18.20 | 19.95 | 21.40 |  |  |  |

縮小しておる。この事実は第6表に示す如く体積増大率に表われ、その價は-0.02となつておる。尙照射後4日目以後は直線的に生長するも、この直線の傾斜は250r 照射の場合よりも更に幾分右に傾いている。即ち250r 照射の場合よりも抑制

第 3 図



レ線照射後1日で生長抑制があらわれ、2日目にはかえつて体積が減少するが、4日目以後は再び直線的に生長する。併し上図の如く $\angle a > \angle c$  で生長は照射前より非常に劣っている。

効果が一層大きいことを示している。

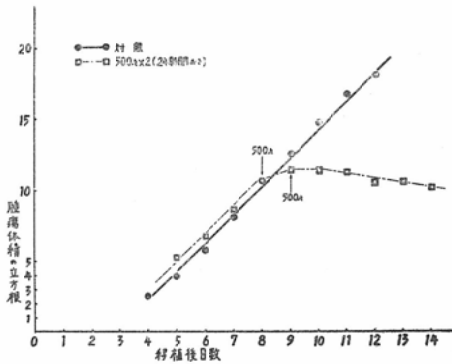
実験4 500r を24時間おき2回、計1,000r 照射群の腫瘍体積

ラッテ10匹をもつて1群とし、腫瘍移植後8日及び9日の2日間に亘つて各々500r あて照射を行つた。実験成績は第4表及び第1図中 $\square \cdots \square$ の符号で示したものである。尙この成績を詳しく見るために図示したのが第4図であるが、この図によつて生長経過を観察するに照射前の腫瘍生長は対照例と同じく直線的であつて対照群のそれと平行であるが、レ線照射後の腫瘍体積は漸次縮小の一途を辿り、移植後14日(照射終了後5日)までの観察期間中には回復の徴が認められなかつた。

第4表 500r 2回照射群の腫瘍体積 (単位 mm<sup>3</sup>)

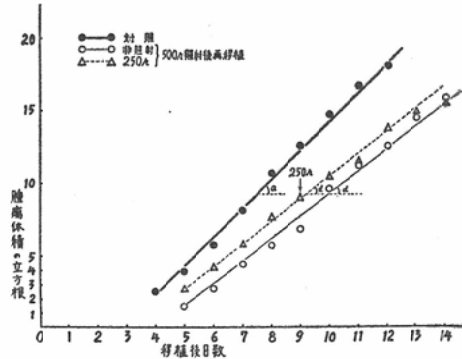
| 移植後<br>日数<br>例 | 500r 500r 照射 |      |      |      |       |       |       |       |       |       |       |  |  |  |
|----------------|--------------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|--|--|
|                | 4            | 5    | 6    | 7    | 8     | 9     | 10    | 11    | 12    | 13    | 14    |  |  |  |
| 1              | -            | 220  | 400  | 792  | 2600  | 2960  | 2600  | 2800  | 2450  | 1900  | 2300  |  |  |  |
| 2              | -            | 20   | 50   | 256  | 450   | 695   | 720   | 550   | 450   | 500   | 550   |  |  |  |
| 3              | -            | 126  | 250  | 275  | 1228  | 1400  | 1400  | 1840  | 1200  | 760   | 400   |  |  |  |
| 4              | -            | 60   | 280  | 780  | 1180  | 1540  | 1340  | 1260  | 1720  | 1760  | 2000  |  |  |  |
| 5              | -            | 320  | 400  | 715  | 1270  | 1580  | 1400  | 1100  | 1200  | 1260  | 1260  |  |  |  |
| 6              | -            | 150  | 337  | 480  | 900   | 960   | 1000  | 1080  | 1100  | 2190  | 1250  |  |  |  |
| 7              | -            | 72   | 162  | 440  | 700   | 1000  | 700   | 1120  | 980   | 1450  | 1370  |  |  |  |
| 8              | -            | 157  | 450  | 940  | 1260  | 1900  | 1890  | 1510  | 1000  | 940   | 850   |  |  |  |
| 9              | -            | 90   | 168  | 360  | 780   | 1460  | 2020  | 1460  | 720   | 600   | 430   |  |  |  |
| 10             | -            | 210  | 600  | 1190 | 1390  | 1450  | 1510  | 960   | 770   | 320   | 235   |  |  |  |
| 平均             | -            | 147  | 309  | 653  | 1186  | 1494  | 1459  | 1368  | 1159  | 1168  | 1062  |  |  |  |
| 平均立方根          | -            | 5.25 | 6.75 | 8.66 | 10.58 | 11.42 | 11.31 | 11.20 | 10.50 | 10.55 | 10.20 |  |  |  |

第4図 500r を24時間おき2回、計1000r 照射群の腫瘍体積



レ線照射後の腫瘍体積は漸次縮少し、移植後14日（照射終了後5日）までの観察では回復しなかつた

第5図 500r 前照射腫瘍を再移植せる腫瘍の非照射群と 250r 照射群の腫瘍体積



再移植腫瘍の生長は対照に比して、いづれも劣っている ( $\angle a > \angle d$ )、再移植腫瘍に 250r 照射すると2日目に稍々生長の抑制が認められるが、3日目より略々回復している。即ち抑制効果は実験2の 250r 照射の場合より軽度である。

実験5 500r 前照射腫瘍を再移植せる腫瘍の非照射と 250r 照射群の体積

結節性皮下腫瘍に対しあらかじめ 500r 照射を行い、24時間後に腫瘍約 0.6g を秤量し、1.2cc の生理的食塩水を加えて乳様液とした。その乳様液中の含有細胞数を計ると腫瘍細胞数は1立方耗当り 2.6万個でその0.04cc (約100万個) を夫々12匹のラッテに移植し、その中6匹は移植後9日目、即ち皮下腫瘍が触知されついで大豆大に生長した時に各々 250r づつ照射し残る6匹を非照射群とした。実験成績は第5表及び第1図中○—○の符号が非照射群で、又△---△の符号で示したものが 250r 照射群である。尙この成績を詳しく見

第5表 500前照射腫瘍を再移植せる腫瘍の非照射群と 250r 照射群の腫瘍体積

| 再移植後日数   | 例 | 4 | 5    | 6    | 7    | 8    | 9    | 10    | 11    | 12    | 13    | 14    |
|----------|---|---|------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 非照射群     | 1 | - | 0    | 7    | 50   | 142  | 247  | 480   | 1320  | 1460  | 2290  | 2860  |
|          | 2 | - | 1    | 8    | 45   | 75   | 192  | 280   | 435   | 850   | 1400  | 1560  |
|          | 3 | - | 2    | 20   | 174  | 187  | 693  | 1050  | 1350  | 2350  | 2770  | 4650  |
|          | 4 | - | 0    | 2    | 36   | 315  | 720  | 1500  | 2240  | 3500  | 5100  | 6700  |
|          | 5 | - | 0    | 6    | 48   | 180  | 270  | 684   | 770   | 1360  | 2450  | 3100  |
|          | 6 | - | 13   | 75   | 246  | 300  | 520  | 1200  | 2100  | 2400  | 3200  | 4650  |
| 平均       |   | - | 3    | 19   | 85   | 200  | 452  | 866   | 1369  | 1943  | 2977  | 3940  |
| 標準偏差     |   | - | 1.44 | 2.66 | 4.36 | 5.65 | 6.72 | 9.52  | 11.10 | 12.98 | 14.37 | 13.72 |
| 250r 照射群 | 1 | - | 0    | 8    | 180  | 245  | 284  | 820   | 1020  | 1880  | 2250  | 3530  |
|          | 2 | - | 30   | 168  | 295  | 690  | 900  | 1415  | 1690  | 300   | 3900  | 4620  |
|          | 3 | - | 0    | 20   | 112  | 685  | 785  | 1290  | 1720  | 2770  | 4800  | 4950  |
|          | 4 | - | 0    | 4    | 32   | 160  | 380  | 140   | 357   | 495   | 960   | 1920  |
|          | 5 | - | 20   | 240  | 480  | 830  | 1400 | 2080  | 2570  | 4700  | 5520  | 5700  |
|          | 6 | - | 0    | 16   | 45   | 175  | 640  | 1000  | 1522  | 2500  | 2500  | 2500  |
| 平均       |   | - | 2.0  | 70   | 191  | 464  | 756  | 1124  | 1479  | 2624  | 3521  | 3870  |
| 標準偏差     |   | - | 2.71 | 4.12 | 5.75 | 7.57 | 9.02 | 10.40 | 11.60 | 13.80 | 14.52 | 13.50 |

るために図示したのが第5図である。此の実験に於ける非照射群即ち前照射を行つたのみで今回照射は行わなかつた一群の腫瘍生長グラフは実験1の対照群（前世代にも照射を受けない完全非照射）の生長グラフと比較すると移植後9日目までは生長が稍と遅く10日以後は幾分回復しているけれども、生長経過を観察するに直線的であるが、この直線の傾斜は実験1の完全非照射群よりも右に傾いている。

又本実験の 250r 照射群の場合は実験2の非照射種移植腫瘍に 250r を照射した群の生長グラフと比較すると、照射による生長抑制の状況が異なり、彼の場合は明かなる生長抑制が見られるに拘らず本群では照射後2日目に軽度の抑制効果が見られるけれども、3日目以後の生長には殆んど影響なく本実験の対照群の生長直線と平行に照射前後の腫瘍生長グラフが略々一直線となる。即ち本群では抑制効果は極めて軽度である。

尙この照射後再移植実験群では移植後腫瘍が触知されるまでの時期は、実験1より4までの非前照射移植群の場合と比較すると約1日間遅れているが、之は移植腫瘍細胞数が此の場合は約100万個であるに対し前述の実験の場合は400万個であつて、その比は1対4であることに由る外、更に 500r 前照射による影響と思考される。

第1図の腫瘍体積増加図は各群の腫瘍体積値の平均値の立方根と移植後日数との関係を図示したものであつて、これにより腫瘍の生育の速度を推測することは出来るが、これより直ちに腫瘍生育の日々の比率的状態を読みとることは困難である。茲に於いて余は腫瘍体積の毎日の増加の割合を前日の体積との対比について求むる毎日の腫瘍体積増大率を設定してみた。此の場合、24時間当りの腫瘍体積増大率は現在の体積をB、24時間前の体積をAとすれば、体積増大率(α)は次式で表わされる。

$$\alpha = \frac{B-A}{A} \dots\dots\dots (1)$$

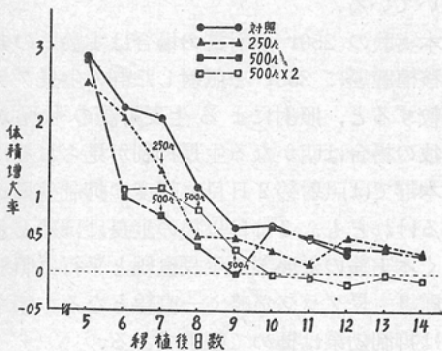
此の取扱方に基づいて、全実験成績を書き直したのが第6表で示される。これを図示すると第6及び第7図の如くなる。即ち第6図は実験1よ

第6表 皮下腫瘍体積増大率

| 移植後日数      | 4 | 5    | 6    | 7    | 8    | 9    | 10   | 11   | 12   | 13   | 14   |
|------------|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 対照         | - | 2.86 | 2.19 | 2.04 | 1.12 | 0.50 | 0.64 | 0.45 | 0.26 | -    | -    |
| 250r       | - | 2.50 | 2.05 | 1.35 | 0.49 | 0.11 | 0.31 | 0.14 | 0.49 | 0.38 | 0.28 |
| 500r       | - | 2.82 | 1.00 | 0.75 | 0.39 | 0.01 | 0.74 | 0.47 | 0.31 | 0.32 | 0.24 |
| 500rX2     | - | -    | 1.10 | 1.11 | 0.82 | 0.26 | 0.02 | 0.06 | 0.15 | 0.01 | 0.02 |
| 500r照射後再移植 | - | -    | 5.34 | 3.27 | 1.41 | 1.26 | 0.91 | 0.59 | 0.42 | 0.53 | 0.32 |
| 250r       | - | -    | 2.50 | 1.73 | 1.43 | 0.59 | 0.52 | 0.32 | 0.78 | 0.27 | 0.17 |

※: 照射

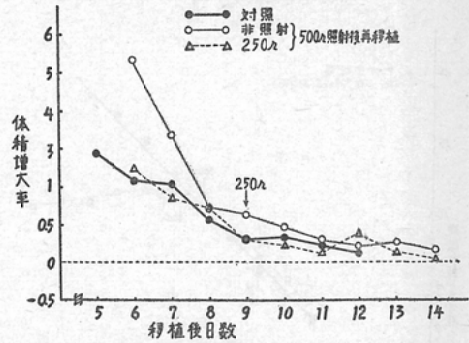
第6図 皮下腫瘍体積増大率図



実験1より4までで、実験4の500r、2回照射群を除いた他の体積増大率は移植14日目には0.3程度の処に寄り集つて来る。

り4までで、第7図は実験5の500rを前照射せる腫瘍を再移植した腫瘍に対する非照射群及び250r照射群に就いてある。この図でわかる如く対照群に於いては移植後5、6及び7日頃迄は割合

第7図 皮下腫瘍体積増大率図



実験5の皮下腫瘍体積増大率図で第6図と同様に移植後14日目には0.3程度の処に寄り集つて来る。

に増大率も旺盛であるが、体積の増大に伴つて暫時低下して14日目には各例共約0.3程度の処に寄り集つて来ている。尚第7図に示す500r前照射群を再移植した皮下腫瘍の非照射群の体積増大率は6日目は5.34、7日目は3.37と非常に大きけれども、これは移植後5日目には6例中3例のみに腫瘍が触知されるのを6例について平均値を出したこと、並びに腫瘍体積が非常に小さいために腫瘍の生育が極めて速かな時期にあること等が原因するものと思われる。

B. 腹水腫瘍の場合

実験6 累代照射移植途次に於ける腫瘍細胞増加

担腹水腫瘍ラットの純培養状態のときに1回レ線量300rを全身照射せる腹水腫瘍を、24時間後に他のラットに移植を行い、それが純培養状態になった時に再び300r照射を行い、前回と同様な操作を繰返すことを累代照射移植と名附けた。その累代照射レ線量累計300r~9,900r、10,200r~19,800r及び20,100r~30,600rまでの3区分として、各区分中に於いて無差別に選出せる非照射例(累代照射移植途次に於いて、数代照射を続けた腫瘍細胞を新たなラットに移植、その後は照射せざるもの)10例をもつて各々1群として、経日的に腹水腫瘍細胞数を計測し平均細胞数をもつて三者各々の実験成績とした。この詳細なる実験成績は300r~9,900rまでの群については第7

第7表 累代照射 300r~ 9,900r までの腫瘍細胞数 (単位 $10^3$ )

| 移植後日数<br>例   | 1    | 2    | 3     | 4     | 5     | 6     | 7     | 8     | 9     | 10   |
|--------------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|
| 1            | 0    | 0.4  | 0.1   | 1.5   | -     | 300   | 820   | 47.0  | 460   | 46.0 |
| 2            | 38   | 3.0  | 980   | 700   | 950   | 660   | 570   | 79.0  | 620   | 50.0 |
| 3            | 0    | 0    | 105   | 1440  | 2800  | 101.0 | 54.0  | 42.0  | 170   | 37.0 |
| 4            | 0.5  | 0.6  | 0.6   | 24.4  | 876   | 143.4 | 1550  | 113.3 | 113.3 | 60.8 |
| 5            | 0.5  | 98.4 | 154.5 | 1332  | 1744  | 141.7 | 140.0 | 128.0 | 100.0 | 92.0 |
| 6            | 6.2  | 1.1  | 112   | 953   | 2433  | 112.0 | 245.0 | 105.5 | 62.8  | 81.0 |
| 7            | 1.4  | 3.5  | 6.4   | 69.0  | 163.0 | 249.0 | 123.8 | 89.0  | 91.0  | 62.0 |
| 8            | 0    | 2.4  | 278   | 1240  | 1640  | 102.0 | 150.5 | 39.0  | 36.0  |      |
| 9            | 0.7  | 6.6  | 79.5  | 79.0  | 177.0 | 146.5 | 96.5  | 92.0  | 69.0  | 50.0 |
| 10           | -    | 0.9  | 19.8  | 100.3 | 221.5 | 120.5 | 105.0 | 105.0 | 43.3  | 58.0 |
| 平均           | 1.4  | 11.7 | 40.8  | 84.1  | 170   | 124.4 | 116.0 | 95.1  | 65.1  | 27.3 |
| 平均立方根<br>x10 | 1.12 | 2.27 | 3.44  | 4.38  | 5.43  | 5.12  | 4.88  | 4.56  | 3.85  | 3.86 |

第7表において、平均の立方根の10倍は実数を示す。例えば移植後2日では平均の実数は $11.7 \times 10^3$ で、その立方根の実数は $2.27 \times 10$ である。次下第8, 9, 10表も同様である。

第8表 累代照射10,200r~19,800r までの腫瘍細胞数 (単位 $10^3$ )

| 移植後日数<br>例   | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6     | 7     | 8     | 9     | 10    |
|--------------|------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1            | -    | 0.2  | 0    | 10.0 | 520  | 149.3 | 173.5 | 118.0 | 100.0 | 119.3 |
| 2            | -    | 180  | 1613 | 2460 | 2195 | 96.6  | 50.0  | 24.7  | 47.7  | 74.0  |
| 3            | 10   | -    | 30   | 360  | 1400 | 180.0 | 164.0 | 155.0 | 1300  | 120.0 |
| 4            | 10   | 30   | 250  | 1610 | 2350 | 162.0 | 2380  | 1670  | 730   | 100   |
| 5            | -    | -    | 650  | 1670 | 1760 | 222.0 | 162.0 | 1680  | 710   | 650   |
| 6            | -    | -    | 1600 | 2250 | 3420 | 1730  | 12.00 | 81.0  | 430   | 41.0  |
| 7            | 9.8  | 8.0  | 99.0 | 1780 | 2530 | 299.0 | 390   | 24.0  | 480   | 500   |
| 8            | 14   | 1.6  | 530  | 620  | 450  | 700   | 453   | 150   | 226   | 18.0  |
| 9            | 2.5  | 2.3  | 138  | 1360 | 1700 | 94.0  | 40.0  | 56.0  | 500   | 38.0  |
| 10           | 0.4  | 0.6  | 2.6  | 540  | 1395 | 970   | 41.5  | 1060  | 770   | 100   |
| 平均           | 2.9  | 4.8  | 18.4 | 1276 | 1773 | 1536  | 103.3 | 91.7  | 662   | 636   |
| 平均立方根<br>x10 | 1.43 | 1.69 | 2.64 | 5.02 | 5.59 | 5.35  | 4.68  | 4.50  | 4.04  | 3.99  |

第9表 累代照射20,100r~30,600r までの腫瘍細胞数 (単位 $10^3$ )

| 移植後日数<br>例   | 1    | 2    | 3    | 4    | 5     | 6     | 7     | 8     | 9    | 10    |
|--------------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|------|-------|
| 1            | -    | 0.1  | 0.1  | 0.6  | 1.8   | -     | 1220  | 60.0  | 22.0 | 114.0 |
| 2            | -    | 18.0 | 590  | 1910 | 1490  | 2770  | 2130  | 160.0 | 1350 | 79.0  |
| 3            | -    | 1.0  | 0.5  | 10   | 0.3   | 4.3   | 44.5  | 830   | 2190 | 246.0 |
| 4            | -    | 2.0  | 300  | 1820 | 184.0 | 1450  | 132.0 | 1050  | 670  | 75.0  |
| 5            | 0.5  | 4.0  | 260  | 1120 | 229   | 173.5 | 141.0 | -     | 1370 | 133.0 |
| 6            | -    | 2.0  | 100  | 280  | 80.0  | 2780  | 1570  | -     | 1060 | 100.6 |
| 7            | 0.8  | 11.0 | 1010 | 2290 | 172.0 | 1560  | 141.0 | 2050  | 1320 | -     |
| 8            | 0.5  | 0.5  | 30   | 280  | 750   | 164.0 | 131.0 | 110.0 | 570  | 43.0  |
| 9            | -    | 0    | 1.0  | 660  | 1230  | 202.0 | 156.0 | 82.0  | 880  | 40.3  |
| 10           | 1.0  | 9.0  | 9.0  | 950  | 1660  | 1630  | 185.0 | 64.0  | 15   | 0     |
| 平均           | 0.7  | 4.8  | 24.1 | 933  | 1180  | 176.5 | 142.3 | 101.1 | 1032 | 95.0  |
| 平均立方根<br>x10 | 0.87 | 1.69 | 2.89 | 4.53 | 4.90  | 5.60  | 5.22  | 4.66  | 4.68 | 4.56  |

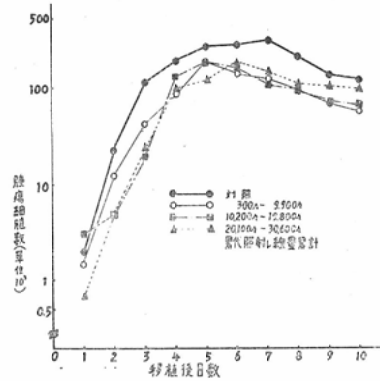
表, 10,200r~ 19,800rまでのを第8表, 而して 20,100r~ 30,600r までのを第9表に示す。

各群の平均細胞数の消長を観察比較すると,

第10表 非照射 (対照) 群の腫瘍細胞数 (単位 $10^3$ )

| 移植後日数<br>例   | 1    | 2    | 3     | 4     | 5     | 6    | 7     | 8     | 9     | 10    |
|--------------|------|------|-------|-------|-------|------|-------|-------|-------|-------|
| 1            | 2.0  | 1.54 | 134.1 | 183.6 | 170.3 | 2602 | 2893  | 214.8 | 130.4 | -     |
| 2            | 0.9  | 1.72 | 950   | 1532  | 2735  | 2654 | 270.6 | 191.0 | -     | -     |
| 3            | 3.0  | 50.4 | 1452  | 2325  | 2562  | 3200 | 3430  | 201.9 | 96.0  | 70.2  |
| 4            | 2.7  | 1.50 | 1004  | 1748  | 2817  | 2442 | 2860  | 176.3 | 134.4 | 92.6  |
| 5            | 1.5  | 11.8 | 820   | 1833  | 2450  | 2751 | 2829  | 234.7 | 1800  | 184.2 |
| 平均           | 2.02 | 2.20 | 1113  | 1855  | 2613  | 2730 | 2944  | 203.7 | 1352  | 115.5 |
| 平均立方根<br>x10 | 1.26 | 2.80 | 4.83  | 5.70  | 6.39  | 6.48 | 6.64  | 5.88  | 5.15  | 4.87  |

第8図 累代照射移植中に於ける腹水腫瘍細胞増加図 (縦軸は対数尺)



腫瘍細胞数は各群とも移植後約1日目より3, 4日目までは略く指数函数的に増加して, 5~6日で最高値毎立方料につき約30万個に達する。その後の腹水(単位腹水量中の)腫瘍細胞数は却つて日を追つて減少し移植後11日より13日程度で死亡するものが多い。尙本実験の対照群として全然レ線照射を行わない腫瘍細胞を5匹のラッテに移植して, その経日的自然増殖腹水腫瘍細胞数を腹水1立方料について計測した。その実験成績は第10表に示す。

以上の実験成績を図示したのが第8図である。この図に見られる通り累代照射移植の三者間には特に差異点は認められない。併し全然非照射群に於いては移植後約5日までの腫瘍細胞増殖が累代照射移植群よりも旺盛であるがそれ以後の推移には大差は認められない。この現象については、累代照射移植群はいつれも、前累代で300r照射を受けた腫瘍細胞を24時間後に累代移植したラッテの腫瘍細胞増殖であるから、前累代に於けるレ線照射の影響が原因するものと思われる。

C. レ線照射群と対照群との生存日数比較

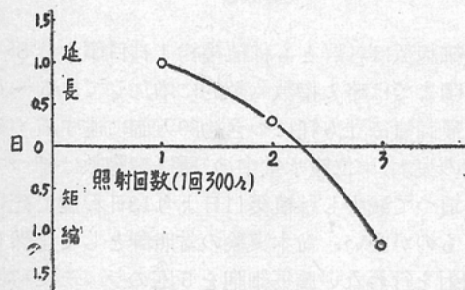
累代照射移植を行うに当り、レ線不感受性腫瘍細胞の出現が証せられるか否かを見るのが実験目的であるので一代に対して、その担腹水腫瘍ラットの体力に応じて出来るだけ大量のレ線量を照射することが望ましい。即ち大量照射により、レ線不感受性腫瘍細胞のみが生き残り、又は出現する可能性があるからである。併し1回照射レ線量を300rと定め、前記の主旨に添うべく24時間々隔で2回、3回と照射を繰返した。斯様な方法で累代照射並びに移植を続けているとラットが

第11表 レ線照射例と対照との生存日数比較表

| 照射例      | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 生存日数 | 平均生存日数 | 対照との差 |
|----------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------|--------|-------|
| 300r x 1 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 12   | 12.25  | 0.97  |
| 対照       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 14   | 11.28  |       |
| 300r x 2 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 31   | 10.88  | 0.90  |
| 対照       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 31   | 10.58  |       |
| 500r x 3 |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 5    | 12.00  | -1.20 |
| 対照       |   |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    | 5    | 13.20  |       |

注: 20日以上の生存例を略す

第9図 レ線照射群と対照群との生存日数比較図



担腹水腫瘍ラットに300r 1回全身照射すると約1日生命が延長し、2回照射では対照と大差ないが、3回照射すると、かえって1日短縮する。

途中で事故を起したり、死亡したり、又は次累代移植に成功しなかつた場合には、実験は再び振出しに戻らなければならないため、前述のように累代移植には数匹に移植を行つた。移植照射を行わざるラットを、その各時期の対照(非照射)例と見做して、移植後レ線照射を行つたラットとの生存日数を比較して見た。その成績は第11表に示すような結果を得た。即ち300r 1回照射では生存平均日数は12.25日、その対照は11.28日、300r 2回照射では10.88日、その対照は10.58日、

300r 3回照射では12.58、その対照は13.2日となっている。

以上の三者で、各々の照射例と対照例との生存日数の差をとつて、その日差と照射レ線量との相関関係を図示すると第9図に示す如くである。実験例数が割合少ないため確定的ではないが、担腹水腫瘍ラットに300r 1回全身照射すると約1日生命が延長し、2回照射では対照と変りないが、3回照射すると反対に照射例の生命が1日短縮する結果成績が得られた。以上の成績は20日以上生存例を徐いたが、その内訳は非照射1例(生存日数38日)1回照射例2例(生存日数48日及び28日)の合計3例であつた。

IV 総括

以上の実験成績を総括すると、

1) 移植4日目の純培養状態になつた吉田腹水肉腫細胞を硝子毛細管で採取し、これを生理的食塩水で約2倍に稀釈した後、その1立方耗当りの腫瘍細胞数を計測して、それに応じて腫瘍細胞数約400万個に相当する稀釈腹水量0.04~0.1ccをラットの大腿外側部に移植すると、移植後約3日より4日で腫瘍が触知されるようになり、その後、腫瘍体積は経過日時と共に漸増する。腫瘍生長の経過にそい、その体積数を立方根で現わしてみると、この経過は直線的になる。併し、日々の増大率は移植後8日目頃より目立つて低下して来る。

斯様な生長経過をとる結節性皮下腫瘍に対して、

2) 250r照射した場合は、照射後の生長は一過性に軽度に抑制され、生長経過立方根線は少しくねて来るが、4日目以後は再び直線的となり、立つて来る。但し、照射前の生長程ではないが、その傾斜角は小さい。

3) 500r照射では、照射後生長が抑制され、2日後には一時体積は減ずるも、その後漸次回復して4日目以後は、再び直線的に生長するが250r照射の場合よりも抑制の程度が高度である。

4) 500rを24時間々隔で2回照射した場合は、腫瘍生長が抑制されるのみならず漸次体積減少が



現われ、照射後5日までの観察では回復の徴候は認められなかつた。併し、個々の症例では4日目頃より回復して生長を始めているものもある。

5) 前照射として500r照射せる腫瘍を24時間後に乳様液として再移植した。その移植腫瘍が触知されるまでの時期は、非前照射移植種による移植腫瘍が触知される時期に比較すると約1日間程遅れている。この点は移植種である乳様液中に含有されている移植腫瘍細胞が計測の結果約100万個(非前照例の移植細胞数は約400万個であるからその比は1:4)で少ないためかも知れない。

尙この腫瘍の生長は実験1と同様に、経日的に腫瘍体積を立方根で現わすと直線的であるが、実験1より右方に傾いている故、500r前照射の影響により幾分生長が抑制されているものと推定される。又250r照射では実験2の非前照射移植の250r照射群と比較すると、その生長抑制効果、即ち障害の程度は幾分少ないようである。

6) 次に腹水腫瘍の場合であるが、累代照射レ線累計量が夫々300r~9,900rまで、19,800rまで及び30,600rまでの三群の中で任意に選出した非照射ラッテ各々10例の腫瘍細胞数の経日的平均値では、三者間に有意の差は認められなかつた。尙この累代照射移植群と、対照として全然レ線照射を受けたことのない移植腫瘍種を移植せる腹水腫瘍細胞の自然増殖群とを比較すると、前者は移植後約5日まで増殖が抑制されているが、それぞれ以後の経過推移には差は認められない。

7) レ線照射による生存日数の変化では、照射レ線量300rを1回照射した場合は、対照に比して生命は1日延長し、2回照射では対照と同じく、3回照射では反対に1日短縮した。

以上の実験成績に従えば、所謂、腫瘍細胞自身の放射性感受性の低下が、累代照射移植の際に出現したとは考えがたい。

V 考 按

腫瘍塊の体積測定は前述の如く腫瘍の縦、横及

び高さの相乗積、即ち直方体として算出した。斯様にすると腫瘍塊の体積とは一致しないことになる。今一辺が2aなる正立方体と、それに内接する球体とについて考えてみると、その体積は夫々 $8a^3$ と $\frac{4}{3}\pi a^3$ となつて、この両者の比は $\frac{6}{\pi}$ となる。又3辺が2a、2b及び2cよりなる直方体とこれに内接する橢円体の体積は夫々 $8abc$ 及び $\frac{4}{3}\pi abc$ で現わされる。この両者の体積比も同様に $\frac{6}{\pi}$ となる。以上のことより腫瘍塊が球体又は橢円体の場合には直方体として取扱つても差支えないことがわかる。併し、腫瘍塊自体の形状は千差万別であるが、皮下移植腫瘍の場合には小豆大以下では大体球状又は橢円体であるが、その後の生長は多くの場合、皮膚の緊張度等に関係するためか、裁断面を内側とした半球体又は半橢円体の形状に変化して来る。この場合には前述の高さが半減するから体積比は前と同様に $\frac{6}{\pi}$ の關係を保っていることになる故、腫瘍塊の縦、横及び高さを出来るだけ正確に測定し得れば良いわけである。尙腫瘍が大きく生長して来ると腫瘍細胞が皮膚及び筋肉内に浸潤して来て、複雑な形状となつて測定が困難となることが屢々ある。

腫瘍の自然増殖の経過に就いては、腫瘍と略と同程度の増殖と見做される脊椎動物の胎児の場合がよい類例と思われるが、之に就いてSchmalhausen<sup>2)</sup>は、胎児体重の立方根は時間と共に直線的に増加すると云つている。この点、余の実験結果で体積の立方根は時間と共に直線的に増加すると云う成績と相通ずるところがある。

又Mac Dowell<sup>3)</sup>等はマウスの胎児の生長率は、1日に付き約 $0.11 \sqrt[3]{gr}$ であると云つている(grは胎児の体重をグラムで現わす)報告にも一致している。

然るに、吉田肉腫に於ける日々の体積立方根の増加率は、実験1に於いては1日に付き最大 $0.57 \sqrt[3]{V}$ より最小 $0.08 \sqrt[3]{V}$ で平均 $0.29 \sqrt[3]{V}$ であつた※(Vは腫瘍体積を立方根で現わす)。

\*注：計算法 第1表の腫瘍体積平均値の立方根を用いて、体積増加率を求めた式(1)より、移植後の各経過日数に於いて1日に付き、腫瘍体積立方根の増加率( $\alpha$ )を計算すると0.57, 0.47, 0.42, 0.31, 0.17, 0.18, 0.13及び0.08となつて、この算術平均値が0.29となる。依つて、1日間に増加した体積をvとすれば

体積増加の式  $v = \alpha \cdot \sqrt[3]{V}$ ..... (2) 又任意の時期の腫瘍体積V(t)は次式で現わされる。

$V(t) = (1 + \alpha) \alpha \cdot \sqrt[3]{V_0}$ ..... (3) (dの単位は日、即ち24時間で、V<sub>0</sub>はd=0なる時の腫瘍体積)

又体積の増加に関して Hoffman<sup>4)</sup> は、組織細胞の容積生長と有糸分裂との関係の研究で、移植可能な乳癌の実験より理論的に腫瘍塊が一様な増殖率を持つならば、その容積生長と生長時間との間には指数函数的関係が成立すると云い、更に若し総ての部分の細胞が静止している状態で大きくなるとすれば、細胞自体の容積が増加しなければならぬし、又増殖率が部分的に各々異なるならば分布函数的関係が成立すると云っている。尙小さな腫瘍、即ち 0.5立方糶程度以下の体積では、総ての細胞の体積増加は各部分について近似的に均等であると考えることが出来ると述べている。吉田肉腫に就いての余の実験の結果でもこの程度の体積である間は第10図に示す如く指数函数的に

体積を立方根と対数とによつて図示したのが第10図である。

又一寸興味ある計算としてCollins等<sup>5)</sup>は1個の細胞が指数函数的に倍々と数が増加するならば、直径10 $\mu$ の細胞が1mmの粒になるのには20回分裂を繰返すことになり、直径1cmになるには30回、更に10回分裂を繰返すると1kg、尙更に5回では70kgの人の体積の半分になると云っている。また臨床的に肺に転移した腫瘍の24例についてレ線像で観察した結果、体積が2倍になるに要する時間は最小11日より最大164日であつたと述べている。

吉田肉腫に於いて実験1より腫瘍体積が2倍になる迄の時間を求めるには(3)式より

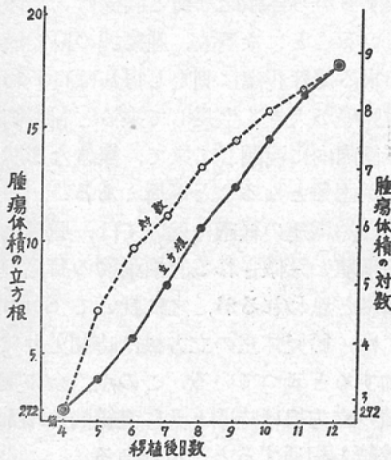
$$(1 + \alpha)^d \cdot \sqrt[3]{V} = \sqrt[3]{2V}$$

なる式を満足するdを求めればよい。

最も増大率の旺盛な $\alpha = 0.57$ の時のdは12時間19分。最も増大率の少ない $\alpha = 0.08$ の時のdは72時間で、平均値の $\alpha = 0.29$ では、dは21時間48分となる。

この時間は大体細胞分裂週期に該当するものと思われる。腹水腫瘍の分裂週期の時間に関しては数多くの報告<sup>6)7)8)9)</sup>がある。又同様に皮下腫瘍の細胞分裂時間等については Mayneord<sup>10)</sup>, Schrek<sup>11)12)</sup>等の実験がある。吉田腹水肉腫に於ける分裂週期は最小8時間より最大44時間に至るまでの報告例が多く、特に16, 17時間前後と云うのが圧倒的に多い。余<sup>9)</sup>も亦さきに、この点に就いて実験し、分裂数日週期より平均16.2時間を以つてその細胞分裂周期とした。結節性腫瘍に於いても前述の如くその体積が0.5立方糶以下の場合までは腹水型と同様に、全細胞が均等な増殖条件下にあるものと推定されるが、結節性腫瘍型にあつては腹水型よりも、生活環境による栄養摂取の点で稍劣るものと思われる。体積の増大に伴つて腫瘍の外表と内心部との間では栄養量補給に大きな差が出て来ることが考えられる。そのために腫瘍塊の内心部は変性し、遂に細胞が融解するものもある。併し腫瘍周辺部は主として旺盛な細胞分裂機能を保持している。以上のような種々複雑な生活環境が一因となつて腫瘍体積の生長は、その極

第10図 皮下腫瘍体積生長の立方根と対数表示  
図との比較図



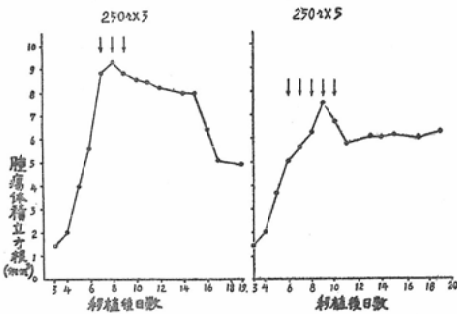
第10図は実験1の第1表に基づいて図示したものである。立方根で図示した方が、対数で図示したものよりも直線的であるから、レ線照射の影響を観察するには好都合である。

増加すると見做し得るし、また顕微鏡的に観察しても有糸分裂像が略々均等に分布している点より此の考え方は首肯出来る。併しながら皮下腫瘍の生長は初期には指数函数的にも略々一致するが、その後の生長は漸次低下するため一致しないけれども、この経日的腫瘍体積を夫々立方根で現わしてみると、日々の経過と共に直線的に増加していることがわかる。この方法によつて実験1の腫瘍

めて初期に於いては指数函数的であるが、その後腫瘍の増大するに従つて、むしろ体積の立方根が直線性を示すようになるのではないかと思われる。

以上のような生長経過をとる腫瘍に対してレ線照射するとレ線量の多寡に応じて、その障害程度も夫々異つて現われる。尙前述の実験線量よりも多く、1日1回照射量 250r を3回及び5回を連続照射した場合の成績は第11図の通りで、照射前の腫瘍体積の立方根は急峻に増加するも照射後は始めに生長が抑制され、次に遂に縮少して来ている。併し、保市<sup>13)</sup>は同様に吉田肉腫の結節性腫瘍に1,000rを一時照射及び分割照射で1回量200rを7回行つた実験では、いずれも照射後10日及び20日で再増殖している故、余の実験でも観察期間をもつと延長すれば再増殖が齎られるものと思われる。尙この時の摘出標本の所見は、250r づつ3回照射した後11日経過したものは、腫瘍内心部の

第11図 1回レ線照射量 250r を24時間おきに3回及び5回繰返し照射した場合の皮下腫瘍体積の推移



細胞は破壊されているが、その周辺には少数ながら略々健全と思われる細胞が認められた。又250r づつ5回照射後10日経過したものも前者と略々同様な所見であつた。

腹水型腫瘍細胞の増殖等の実験には Ehrlich ascitis tumor, MCIM Ascitis tumor, Sarcoma 37, transplantable mouse adenocarcinoma 及び吉田肉腫等が多く用いられている。梶原<sup>14)</sup>は吉田肉腫を用いて、ラットの腫瘍増殖及び退縮の経過を観察して、これを三型に分類してい

る。即ち、

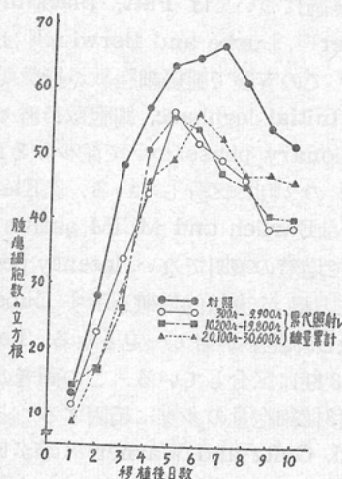
- 1) 正常な発育経過をとるもの。
- 2) 一旦増殖後したる後消失する完全退縮をとるもの、及び、
- 3) 増殖後一旦退縮したる後、再び増殖する不完全退縮との3つの型である。

余の実験に使用した春日部系ラッテは遺伝的体質によるためか、254回に亘る移植に於ける移植率は100%で殆んど正常増殖の型であつた。唯、累代照射移植中に300rを24時間おきに3回照射した後の移植種の場合に5回の内、移植不成功が2回あつた。併しその同一ラッテに対して、いづれも非照射種を再移植してみると夫々正常増殖であつた。

増殖の経過については Patt, Blackford and Drallmeier<sup>15)</sup>, Lucké and Berwick<sup>16)</sup>は Ehrlich tumor での実験で腫瘍細胞数が指数函数的に増加する Initial log phase, 細胞数が略々一定となる Stationary phase. ついで減少する Negative phase の3期に区分している。又 Klein and Révész<sup>17)</sup>は Ehrlich and MCIM ascitis tumor での実験で増殖の著明でない latency period, 細胞数の立方根が直線的増殖を示す Cube roots phase 及び細胞数が略々一定となる Terminal phase の3期に区分している。この両者の増殖型の差異は移植細胞量の多寡に起因することは已に Reinhard, Goltz and Warner<sup>18)</sup>等が transplantable mouse adenocarcinoma を使用した実験で認めており、又教室の一方井<sup>20)</sup>も吉田肉腫を用いてこの latency period を認めている。即ち移植後初期の細胞増殖は移植細胞量が少なければ Klein<sup>17)</sup>等の云う latency period が現われ、大量ならば Patt 等の云う Initial log phase が現われる。この Initial log phase は Klein 等の云う Cube roots phase に相当するもので、問題は、指数函数的又は立方根的に増殖するか否かである。この点について Patt and Blackford<sup>19)</sup>は細胞数が  $10^6 \sim 2 \times 10^8$  迄は指数的に一致し、立方根では  $10^7 \sim 4 \times 10^8$  まで一致していると述べている。又教室の一方井<sup>20)</sup>はこの両者の間には本質的な差異はあり得ないと云つている。余の実験6の第8図を立方根で図示しなおしてみると第12図

の如くで、移植後2日より4日までは直線的に増加している。次に Patt 等の云う negative phase と Klein の云う Terminal phase であるが、余の実験ではこの両者共、夫々現われた。要するに腹水量の増減が大いに関係するのであつて、是に就いては教室に於いて一方井<sup>20)</sup>は Terminal phase に於いては腹水1立方枘中の腫瘍細胞数は幾分減少するも、腹水量が増加しておるため全腫瘍細胞数は増加していると述べている。又 Révész<sup>21)</sup>は腹水量の対数と全腹腔内細胞(腫瘍細胞+非腫瘍細胞)数の対数とは直線的関係があると云つている。

第12図 果代照射移植中に於ける腹水腫瘍細胞増加図(縦軸は腫瘍細胞数の立方根)



第12図は実験6の第8図(腹水腫瘍細胞数を対数で図示したもの)を立方根で図示した。直線部分が長くなつている。

以上の如く腫瘍細胞の自然増殖について種々検討した結果、余は次の4つの phase に分類することが妥当と考える。即ち、

- (1) Latency period
- (2) Cube roots phase
- (3) Stationary phase
- (4) Negative phase

の順となる。

この分類によつて第12図をみると、移植後2日までの1群に Latency period があらわれてお

り、ついで、大体4日までが Cube roots phase となり、それに続いて6日頃までが Stationary phase で、それ以後は Negative phase に移行している。

以上述べたような自然増殖経過を辿る腹水腫瘍にレ線照射を施行しつつ果代移植を行つたが、移植72代に互る全移植を通じて、レ線照射前の増殖では特に異つた型の増殖形式は認められなかつた。併し多くの場合レ線照射を行うと腹水が非常に淡くなり(腫瘍細胞密度が減少する)、所謂、不完全退縮の型をとつて生命の延長するのが見られる。又ゼリー状に濃縮した例も少数ではあるが見受けられた。このゼリー状腹水からの果代移植は不成功であつた。尙斯様なゼリー状腹水が出現すると共に下痢症状が現われて食餌をとらなくなる。又、この症状が現われると大抵は2、3日中に死亡した。

担腹水腫瘍ラッテについて、レ線照射群と対照群との生存日数を比較すると、同一ラッテに対して1回照射量 300r を照射すると生命は1日延長し、1日間隔で2回で計 600r を照射すると対照例と略と同じく、又同様に3回で計 900r を照射すると逆に1日短縮したが、前述の20日以上生存の3例を加えてみると、300r 1回照射の平均寿命は 15.92日で、その対照例は 13.07日となり、その差が2.85日となる。即ち 300r 1回照射すると約3日間生命が延長することになる。

## VI 結 論

吉田肉腫を用いて結節性皮下腫瘍又は腹水腫瘍としてレ線照射を行い、次の結果を得た。

- 1) 移植後4日目の純培養状態の腹水腫瘍を採取して、生理的食塩水で稀釈し、0.04~0.1ccが腫瘍細胞 400万個を含むように計測調製の上、皮下に移植すると、3、4日後には腫瘍が触知され、その体積の立方根は時間と共に直線的に増大するも、移植後8日目頃より増殖は低下する。
- 2) 皮下腫瘍の体積増大率は1日に付き平均  $0.29 \sqrt[3]{V}$  (Vは腫瘍体積) で、これより計算した細胞分裂週期は21時間48分であつた。
- 3) 皮下腫瘍に対し 250r 及び 500r を照射す

ると、その生長が抑制され、500r 照射では特に抑制効果が強く腫瘍体積が縮少するも、照射後4日目より両者共再び直線的に生長する。併し照射前の生長程旺盛ではない(第2, 第3図参照)。又500r 2回照射では生長抑制のみならず体積縮少を来たし照射後5日迄の観察では回復しなかつた。

4) 500r を前照射せる腫瘍を24時間後に乳様液として再移植した。腫瘍形成の触知は非再移植例に比較して約24時間遅れているも、これは移植腫瘍細胞数が非再移植例の $\frac{1}{4}$ の約100万個のためと思われる。尙その後の腫瘍体積生長は無処置のものと比較すると幾分劣つている。又250r 照射による生長抑制は非再移植例より軽度である。

5) 腹水腫瘍を用いて累代照射移植を72代までに累代照射累計レ線量30,600r を照射した。それを300r~9,900r, 10,200r~19,800r 及び20,100r~30,600r までの線量に3区分し、その各区分中に於いて累代照射種を移植後レ線照射を行わずに自然増殖せる10例の腫瘍細胞平均値の経時的増加に就いて、三者間には有意の差は認められなかつた。従つて腫瘍の所謂“腫瘍の放射線感受性低下”が、放射線による腫瘍細胞そのものの変化、例えば不感受性変異の如きによるものとは考えがたい。

6) 担腹水腫瘍ラッテに照射レ線量 300r を1

回照射すると対照例よりも1日寿命が延長し、2回照射では対照例と同じく、3回照射では反対に1日短縮した。

本論の要旨は第14回日本医学放射線学会東北北海道、新潟地方会(昭和32年10月)に於て発表した。

#### Ⅶ 文 献

- 1) 吉田富三: 吉田肉腫, 1949, 寧楽書房。—2) Schmalhausen, J.: Organ 1927, 109, 455。—3) Mac Dowell, E.C.: J. General physiol 1927, 11 57。—4) Hoffman, J.G.: Science 1947, 106, 343。—5) Collins, V.P., Laeffler, R.K. and Tivey, H.: Am. J. Roentgenol. 1956, 76, 988。—6) Sato, H. Atsumi, A. and Hamamura, K.: Gann 1952, 43, 303。—7) 岡田重文, 牟田信義: 日医放誌, 1954, 14, 79。—8) 小原準之輔: 日医放誌, 1955, 15, 624。—9) 松本健二: 日医放誌, 1958, 17, 1281。—10) Mayneord, W.V.: Am. J. Cancer 1932, 16, 841。—11) Schrek, R.: Am. J. Cancer 1935, 24, 807。—12) Schrek, R.: Am. J. Cancer 1936, 28, 364。—13) 市保均: 日医放誌, 1954, 14, 827。—14) 梶原彊: 癌, 1952, 43, 242。—15) Patt, H.M. Blackford, M.E. and Drallmer, J.L.: Proc. Soc. exper. Biol & Med. 1953, 83, 520。—16) Lucké, B. and Berwick, M.: J. Nat. Cancer Inst. 1954, 15, 99。—17) Klein, G. and Révész, L.: J. Nat. Cancer Inst. 1953, 14, 229。—18) Reinhard, M.C. Goltz, H.L. and Warner, S.G.: Cancer. Res. 1945, 5, 102。—19) Patt, H.M. and Blackford, M.E.: Cancer Research 1954, 14, 391。—20) 一方井卓四郎: 日医放誌, 1957, 17, 6。—21) Revesz, L.: J. Nat. Cancer. Inst. 1955, 15, 1691。

### On a Study of Radiation In-Sensivity (First Report)

By

Kenji Matsumoto

From the Department of Radiology, Faculty of Medicine, Tohoku University, Sendai.

(Director: Prof. Y. Koga M.D.)

The present investigations were initiated to determine the courses of radiation insensivity on tumor cells, in this experiment, the author used a subcutaneous tumor and ascites tumor of Yoshida's SARCOMA, then X-ray irradiated them. The results were in summary as follows.

1. The ascites tumor cells prepared well contained 4-million cells in 0.04-0.1 cubic

centimeter, which were diluted with physiological salt solution, "which" when the ascites tumor cells developed attaining the state of pure culture of their fluid they were inoculated after 4 days, then that 4-million tumor cells were inoculated subcutaneously in the rat and let go for 3 or 4 days, the tumor gradually grows well, attaining the state of touchbar size, thereafter it grows along the straight line, together it grows with time, as the cube root of tumors volume, but there growth rate of tumor are decreasing about 8 days after inoculation.

2. The volume increase rate of the subcutaneous tumor were mean  $0.29 \sqrt[3]{V}$  ( $V$  is volume of tumor) per day, here after calculated time of the mitotic cycle was 21.8 hours.

3. When the dosages were 250 r or 500 r exposed to subcutaneous tumor, that growth were suppressed continually about 3 days, but the reactions of 500 r were much storonger. The volume of the tumor was decreased and growing along a straight line 4 days after irradiation, but the growth rate was decreased compared with the pre-irradiated one. Irradiated dosage 500 r  $\times$  2 (irradiated in 2 days) on the tumor reaction were more storonger than 500 r, and recovary sign did not seem as long as 5 days.

4. As 500 r pre-irradiated the tumor which were emulsified after 24 hours and planted subcutaneously in other rats, and after being observed their growth rate were retarded about 24 hours later than non-irradiated one's, being a little inferior. 250 r irradiated to that tumor were not so inferior compared with non-irradiated tumor cells that were not irradiated.

5. Irradiated successive total dosages of X-ray were 30,600 r (one dosages 300 r) on as far as 72 successive transplantation of Yoshida's SARCOMA (ascites form) divided that dosage for 3 groupe, then 300 r 9,900 r 10,200 r-19,800 r and 20,100 r-30,600 r. As compared with the other groups which were constituted non-irradiated 10 rats on the average of nature proliferated number of ascites tumor cells, they were transplanted into the successive irradiated tumor cells, compared with the other group, but the result were no difference accordingly. The suspected tumor acquired radio-resistance of tumor cells, they would not undergo a change by themselves, for instance, it may not be considered as a change of radio-sensivility.

6. Once irradiated (300 r) to Yoshida's SARCAMA (ascites form) bearing rats life for 1 day, takes a new lease of life more than the control, twice irradiated (300r  $\times$  2" 2 days) their life equaled the control and thrice irradiated (300  $\times$  x 3" 3 days) their life were contrary 1 day less then the control.