



Title	放射線感受性に関する実験的研究 第2編 X線前照射がマウス睾丸のX線感受性に及ぼす影響について
Author(s)	山本, 弘毅
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1959, 19(9), p. 1856-1872
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20593
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

放射線感受性に関する実験的研究

第2編 X線前照射がマウス睾丸のX線感受性に及ぼす影響について

岡山大学医学部放射線医学教室（主任 武田俊光教授）

専攻生 山本 弘毅

（昭和34年8月24日受付）

第1章 緒論

第1編¹⁾において雄性マウスにX線前照射総量300r及び600rを種々に分割して照射し40日の休止期間の後又は無休止にて550rを1坐全量照射し30日間におけるX線死亡率を調査したところ、X線死亡率は照射したX線前照射の総量と分割回数に密接な関係を有し、30r×10回及び60r×5回前照射群の死亡率は対照群の60%に比較して著しく低率の30%であるに反して、30r×20回、300r×1回、15r×20回（無休止期間）前照射群の死亡率は対照群と殆ど同率か又はそれより高率であつて、X線死亡率より見たX線前照射によるX線抵抗性獲得の有無はX線前照射の線量と分割因子とに大なる関係を有することを知つた。

さきに、教室の間島²⁾はマウスの肝臓組織を用いて実験し、一般組織学的変化においても、又グリコーゲンを指標とした組織化学的変化においても、肝細胞はX線習慣性を獲得し、このX線習慣性は照射間隔が同一であれば分割量には関係せず、総線量に比例し、総線量が同一の場合には照射回数に比例して強くなり、肝細胞の習慣性獲得には分割因子が関係していることを報告した。かくの如く、X線低感受性組織と考えられている肝組織は習慣性を獲得するが、X線高感受性組織においてはどうであろうか。間島は習慣性なる言葉を使用したが私は抵抗性という表現を使用することにした。即ち私はX線高感受性組織とみなされる睾丸組織がX線抵抗性を獲得するか否かについて実験した。X線抵抗性の問題はX線治療に重大な

る関係があるにも拘らず、第1編においても述べたごとく今日においてもなお未解決の点が多い。

私がこの実験に睾丸組織を選んだ理由は睾丸はX線生物学的作用研究材料として次に挙げる如き好都合な諸点を有するからである。

1) 睾丸組織はX線に最も高感受性の組織の1つとされており、Albers-Schönberg³⁾以来X線生物学的作用研究材料として屢々利用されており、睾丸に対するX線生物学的作用は殆ど研究し盡された観がある。2) 睾丸はその中央における横断剖面を選ぶならば精細管が規則正しく配列し、精細管横断面を1つ1つの単位として計算し得ること。3) しかもその1つ1つの精細管内においてセルトリ氏細胞、精祖細胞、精母細胞、精娘細胞及び精子の5種類の細胞が順次管腔中央に向って正しく配列されており、これ等の細胞は次から次えと新生され分化発育していく過程が明瞭なためにX線作用の観察が便利である。

第2章 文献的考察

1) 放射線抵抗性乃至耐性に関する文献

放射線抵抗性に関する問題は放射線治療に重大な関係をもつているにも拘らず、近年漸く注目されるに至つたに過ぎず、内外共に文献は比較的乏しい。就中、腫瘍細胞自体が放射線耐性を獲得するものなるや否やに関しては、甚だ困難な問題があつて、その何れなるや未だに意見の一致を見ない。

腫瘍細胞自体が放射線耐性を獲得するとするものには G. Schubert⁴⁾、草住⁵⁾、中井、岡崎⁶⁾等があり、宮川、田坂⁷⁾、長瀬⁸⁾、金田⁹⁾等は放射線耐

性は認められなかつたと報告している。又腫瘍細胞がX線以外の薬剤（特にX線類似の作用を有するもの）に対して耐性を得たとなすものには広野¹⁰⁾、石原、吉田¹¹⁾、長瀬⁸⁾等がある。

G. Schubert⁴⁾ はマウスの Ehrlich 癌を用いて実験しX線耐性株の出現を認めたと報告した。即ちマウスの上腿に Ehrlich 癌を接種して弧立性腫瘍を作り、之に1回2Kr のX線照射を行い、之を次々と継代接種且つ照射して、22, 25乃至28Kr 系統の皮下腫瘍を培養した。この前照射された腫瘍系統の放射線感受性を試験するため、マウスの左上腿に接種し、他方対照としての零系統を右上腿に接種して対となさしめ、接種後第10日に1100r X線照射すると両腫瘍の成長の差異は極めて明瞭となり、前照射されていない零系統は第2日目から生長の停止が起り試験照射によく反応したのに反して、前照射された22Kr 系統は第3日から第6日は試験照射に対して反応が認められるが、それ以後は腫瘍は生長の速度を減ずることなく生長し続けた。この成績は前照射された再発腫瘍における放射線作用についての多数の臨床観察と驚く程一致し、腫瘍組織内におけるX線に対する抵抗性の発達を動物実験において追求し、且つ放射線抵抗性の腫瘍を培養し続けることに初めて成功したものと云えるのであろうと述べた。又この放射線抵抗性の接種腫瘍の形態学的及び生化学的検査において、28Kr 系統においては間接核分裂比が遙かに低く、嫌気性糖分解の増大を証明した。しかして彼はこの抵抗性は腫瘍細胞の基本的な構造単位の自発的突然変異性の変化の途中で生ずるものであろうと推論している。

吉田肉腫のX線抵抗性については中井、岡崎⁶⁾は移植後5日目のラッテに600r 全身照射し直ちに次のラッテに移植、照射することを繰返して行くと、14代位からは殆ど照射後の腹水細胞数減少を認めなくなり分裂核数は39代目では各時間とも全く減少を認めず、累代照射によりX線に低感受性のもののみが残るか、或は肉腫細胞がX線抵抗性を獲得する様になるのではないかと述べている。宮川、田坂⁷⁾は吉田肉腫に対して約6カ月間

ラッテ11代にわたり毎回200r～600rを約40回反復照射し、核分裂係数の照射による減少率において非照射のものと有意の差を認めず、又酵母と黄色葡萄球菌に対して毎回1000r 宛62回X線照射しX線感受性が特に低下したとは思われないと報告した。

1950年宮川、田坂等は吉田肉腫を用い、同一ラッテの両足皮下に接種し、1側のみにX線を照射し、その後³²P の皮下注射を行い³²P の分布を検したところ、肉腫組織においては他の組織より照射側と非照射側の差が著しかつた。1951年更にX線大量照射を行い(4000r)、再発と認められる肉腫と対照肉腫とのX線感受性の差の有無を燐代謝面から観察したが、両者に差を認めなかつた。1956年長瀬⁸⁾は吉田肉腫を1回量250r、30回、6代にわたり総量7500rを照射し、X線耐性が出現するか否かを³²P 摂取率を目標として実験したが耐性を認めなかつた。草住⁵⁾は吉田肉腫の累代移植に及ぼすX線の影響を細胞の核学的観点から検索を行い、X線に対しある抵抗物質の存否の問題及び耐性の問題については今後の詳細な研究に俟つものが多く残されていると述べている。金田、小祝¹²⁾等吉田肉腫にX線累代照射を行いX線耐性の研究を行つているが、小祝¹²⁾は1958年、31代までは1000rづゝ、32代から51代までは2000rづゝの全身照射を行つた腫瘍株の種族細胞は染色体数の上からも、染色体構成の上からも正常累代移植のものとの間に差異がなく、吉田肉腫の染色体の固有性は極めて安定していて、上述の様なX線照射によつては容易に変化しないのでX線耐性は得られなかつたと発表したが、その後に至つて、金田¹³⁾は累代照射94代総線量87480rとなつたものにおいて、3回にわたつて色々な角度から耐性の有無を調べたが、いづれも耐性を認めることは出来なかつたが、予期に反して感受性が却つて増大し、染色体数はほゞ25%に倍数性を認め、70～75本の染色体数をもつものが非常に多く、染色体数の変化からみて、累代照射の間に腫瘍細胞に変化を生じたことを認め、感受性が高まつたことと染色体数の多くなつたことと関係があるかも知れないと報告した。松本¹⁴⁾は吉田肉腫を用い累代照射し30900r(72代)のものは幾分X

線抵抗性が見受けられる様であり、放射線不感受性細胞の出現可能性はあるが、結果的にはその公算は少い様である。従つて放射線不感受性の問題は肉腫細胞自体よりも、その生活環境即ち周囲組織の相違、並びにこれに基づく栄養状態が成因の1つであると思われると述べている。

以上の如く放射線耐性に関しては色々の意見があつて一致しないが、耐性を得たものも、感受性が却つて増したものにおいても、共にそれに要したX線の総線量は實に莫大である。

2. 噂丸組織を用いてX線耐性を研究した文献

古く K. Ferroux, Cl. Regaud, u. N. Samsonow 等¹⁵⁾は「反復X線少量照射による放射線抵抗性の増強について」と題して75r 宛毎月1回10カ月にわたつてラッテ睾丸にX線照射し更に1カ月の後に1182r を1坐全量照射して4カ月後の組織像を検査するに對照は完全に精細胞を認めないので反して前照射群は明らかに精上皮の再生を認め、この現象は悪性腫瘍においても同様に認められると述べている。木村¹⁶⁾はX線耐性の問題は形態学的にはとらえ難いので機能的検査法として組織呼吸 Q_{O_2} 及び嫌気性解糖 $Q^{N}CO_2$ を検索し家兔睾丸に10日間隔にて3回、10r 及び20r を局所照射し、10日の後に600r を1時照射したところ、 Q_{O_2} は對照に比して低下し、 $Q^{N}CO_2$ は著明な上昇を認め、耐性を得たと思われる組織細胞の新陳代謝が嫌気性解糖を主とした状態にあることが認められたと報告している。

3. 微量照射の生体への影響に関する文献

近年放射線障害、或は許容量問題の研究発展と共に、微量連続照射の生体への影響に関する文献が見られるが、既に第1編において2、3掲げたが、Lorenz¹⁷⁾は微量連続照射の生体への影響として從来云われたところの血液障害よりもむしろその発癌作用、不妊化作用等を強調した。徳富¹⁸⁾は連続微量γ線照射のマウス生殖腺に及ぼす影響について研究し、卵巣においては2.0r及び1.0r 照射群では既に1カ月で障害が現われ、0.2r 照射群では6カ月後から障害が現われる。睾丸

においては2.0r 及び1.0r 照射群では1ヶ月で既に障害を認め、0.2r 照射群では16カ月のものに始めて障害が現われると報告した又 Rudolf Pape¹⁹⁾は白鼠に1日 0.25r を連日1年間X線照射を行い、主として脾臓、肝臓の組織学的所見及び血液所見について観察し、淋巴球の絶対的増加と網内系の増殖を認め、それがX線抵抗性増強との関連性を述べた。大町²⁰⁾も同様に網内系の増殖を認めている。

4. X線照射による睾丸組織障害度の組織学的判定方法に関する文献

朝山²¹⁾はマウス睾丸のX線障害研究において、精細管内における各精上皮細胞及び精子の存否を睾丸中央部横断面全域にわたり観察して、その百分率を求め、障害の程度を数量的に表現し得るとした。

徳富¹⁸⁾はγ線連続微量照射のマウス睾丸に及ぼす影響に関する研究において、円形に近い精細管を任意に20個選び、その中の各精細胞並びに精子の数を数え、之を合計したものを比較することにより精細胞数の消長を数値的に表わした。

小坂²²⁾は成熟家兎睾丸について、任意の精細管 100～200個より、核分裂精祖細胞を有する精細管数との比をとり、之を分裂精細管の割合と假称し、次に分裂精細管についてその中に精祖細胞を1000～2000個算定して、核分裂精祖細胞が何個あるかを数え、その比をとり、これを分裂精祖細胞の割合と假称した。睾丸障害程度を分裂精祖細胞数減少の関係より求めた。

Bärner et al²³⁾はラッテ睾丸において、連続切片4枚を作り各切片について100個、4枚にて400個を選び、各精細管内の各精細胞を障害の程度により4段階に分けた。完全に細胞を欠如している場合を0点、1～10個存在している場合を1点、1個のグループ様存在又は点在している場合を2点、密在する場合、或は多数のグループ様存在を認める場合を3点とした。

種井²⁴⁾は普通照射法と鈰照射法による家兔睾丸の障害の程度を比較的討るために、連続切片の中より任意の5枚を選び1枚より20個の比較的円形を示す精細管中の各精細胞数を計算し、従つて

1個の睾丸について 100個の精細管を観察した。かくして求めた各精細胞をそのセルトリ氏細胞数にて除した数値を求め、これを各精細胞の比率とした。

真行寺²⁵⁾は全精細管を通覧し平均的にみて対照群における各精細胞の存在率を(卅)をもつて表現し、その増加及び減少を観察し、実験群における各細胞の出現の程度を(±), (+), (++) (卅), (卅), (卅)等と記載した。

第3章 実験方法

1. 使用動物 十数代兄妹交配を経た雄性マウスで生後約3カ月の成熟マウス。

2. 睾丸組織標本製作法 マウスを鉢にて断頭し直ちに睾丸を摘出して、Helly 氏液にて固定した。型の如くバラフィン包埋後、睾丸の中央部にて縦軸に直角な横断面において、正確に5ミクロンの連続切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン複染色により鏡検に供した。

3. X線照射条件 東芝製KXC-18-II型、管電圧 160KV P, 管電流 5mA, 濾過板 0.5mm Cu + 0.5mm Al, 半價層 0.82mm Cu, 焦点動物間距離 1回量 5r 以下の場合 120cm, 50r 以上の場合 50cm, 線量率 6.4r/min. 及び 1.2r/min.

4. X線照射方法 第1編に述べたと同様方法を用い、睾丸局所照射の場合はマウスを背位に固定して5匹宛並列し睾丸部を1.5cm幅の開放部に一致させて、他部は鉛板(0.5cm厚)にて被覆した。

5. X線前照射総線量、分割回数及び休止期間

1) 1r×60回前照射群

2r×30回前照射群

5r×12回前照射群

以上休止期間 5週間

2) 1r×30回前照射群

休止期間を設けず

3) 1r×90回前照射群

休止期間 4カ月

以上は後照射として50rを全身照射した。

4) 60r×2回前照射群(局所照射)

休止期間 3カ月の後に後照射として300rを

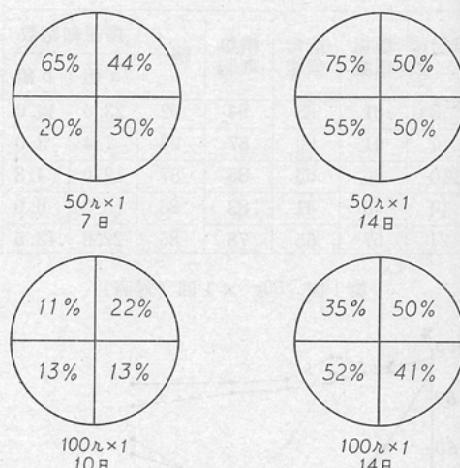
局所照射した。

第4章 実験成績

第1節 X線照射による睾丸組織障害度の組織学的判定方法に関する吟味について

第2章においても述べた如く、睾丸に対するX線作用の組織学的判定方法に関しては諸種のものが考案されており、それぞれ一長一短があつて何れを選択するか判断に迷うものである。そこで私はこれ等のうちの何れを選ぶべきかについて吟味した。睾丸の一横断面を十文字に4分割し、各分割内における各精細管内の精祖細胞の有無について調査した所、第1表の如く精祖細胞を含む精細管の存在する割合は分割によつて著しく異なるので

第1表



ある。1例を示すならば、50r 1回照射後7日目の睾丸においては、各分割内の精祖細胞を含む精細管の存在する割合は65%, 44%, 20%, 30%の如くである。従つて睾丸横断面よりある一定数の精細管を選出することは一部のみを判定することとなるので、障害度を判定する場合には、どうしても横断面の全域について観察したものでなければならないと思う。そこで朝山²¹⁾の提唱した方法が用い得べきものであるかどうかについて検討を加えてみた。この方法は精細管内の各精細胞の有無をもつて数量的にX線障害度を表現しようとしたものである。

先ず最初に正常睾丸についてみると、第2表の

第2表 正常睾丸

	精祖細胞	精母細胞	精娘細胞	精子
著者	92%	94%	94%	95%
朝山	95.1%	93.0%	93.6%	93.5%

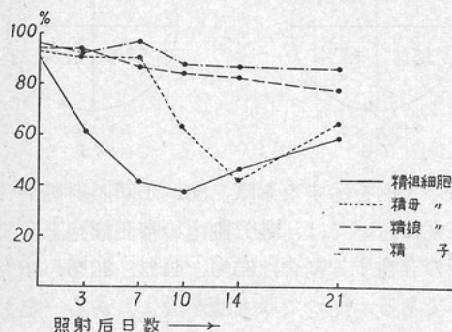
如く大体朝山の成績に近似している。これについては既に古く高橋²⁶⁾が述べているところである。即ち睾丸の一横断面内においてはセルトリ一氏細胞を除く他の各精細胞は少數ながら夫々それらを欠如する精細管が存在する。

次に50r 1坐全量全身照射による変化について調査した成績は第3表及び第1図に示す如くである。これを精祖細胞だけについてみると照射後3日、7日、10日、14日、21日における精祖細胞を

第3表 50r × 1回(対照)

照射後 日数	精祖 細胞	精母 細胞	精娘 細胞	精子	精祖細胞数	
					a 値	b 値
3日	61	93	94	92	23.0	14.0
7	41	90	87	95	7.4	3.0
10	36	63	85	87	12.0	4.3
14	46	41	83	86	15.0	6.9
21	57	65	78	86	22.0	12.5

第1図 50r × 1回(対照)



有する精細管数の全精細管数に対する百分率は61%，41%，36%，46%，57%であつて、朝山の成績と異なるは、照射条件の相違と同時に全身照射と局所照射の相違であろう。次に100r 1坐局所照射後7日目及び14日目の成績は第4表の如くであつて、50r 全身照射の場合においても、100r 局所照射の場合においてもいづれも明瞭に追時的变化を示している。即ちこの方法にて50r の如きX

線の少量照射による睾丸の追時的变化を明瞭に追求出来ることが判明した。そこで一横断面内に含まれる精細管の総数で各々の精細胞の含まれる精細管の数を除した値を百分率で示したもののが各精細胞の存在率と呼称することにする。例えば精祖細胞存在率、精母細胞存在率等と称する。

第4表 100r × 1回局所照射

	精祖細胞	精母細胞	精娘細胞	精子
10日	15.7%	29.2%	81.4%	93%
14日	38.1%	26%	79.2%	94%

この方法は各精細管内における各精細胞の有無の割合についての表現方法であつて、個々の精細管内における精細胞数の減少の度合は示していないので、これを補う意味で精祖細胞のみについて、その平均存在数を計算したものを附加した。この場合、精祖細胞の存在する精細管のみにおける平均数をa値とし、精祖細胞の有無にかかわらず、一横断面内に存在する総精細管数にて除したところの平均値をb値とした。

第2節 50r X線全射照射による睾丸組織障害の追時的变化について

睾丸組織のX線前照射によるX線抵抗性獲得の有無を知るために用いる後照射のX線量は、睾丸がX線に高感受性組織であるために可及的少量なるを要するものと考えるので、先ず50r 一坐全量照射による睾丸組織障害の追時的变化について実験した。第3表及び第1図に示すごとく50r 全身照射によつて明かに変化を示し、精祖細胞存在率は第3日において既に減少を示し、7日目には41%となり、10日目は最低値36%を示す。以後14日目46%，21日目57%と恢復を示すに至る。他の精細胞においても変化を示し、精母細胞存在率は14日目に最低値42%となり、21日目には65%と恢復する。精娘細胞、精子もやゝ減少を示す。精祖細胞数はa値、b値共に7日目に最小となり以後漸次恢復していく。これを朝山の成績と比較するに、精祖細胞については、朝山は7日目に最低値を示すに反し、著者の場合は10日目が最低値を示し、又14日目、21日目の恢復の状態は朝山がそれぞれ73%，87%を示すに反し、著者の場合は46%

%, 57%で恢復がおくれている。これらは全身照射と局所照射の相違及び照射条件の差と考えられよう。精母細胞が14日目に最低値を示すことは両者同一であるが、その程度は同じでなく著者の方が軽度で精祖細胞の場合と反対である。精娘細胞、精子においても同様で、精子は7日目は却つて増加を示す。しかしながら精母細胞、精娘細胞、精子の各細胞は存在率の低下とともに、その数は著しく減少を示している。

第3節 総量60rを60日間に前照射し35日後に50rを再照射して抵抗性の有無を調査した実験

実験群を次の4群に分つ。

1r×60回前照射群（A群）

2r×30回前照射群（B群）

5r×12回前照射群（C群）

対照群（50r×1回群）

1. 前照射の影響について

1回線量を1r, 2r及び5rに分割し、照射間隔はそれぞれ毎日、隔日及び5日毎として前照射の期間はすべて同一の60日間とした。次に前照射終了後35日間の変化を示すと、第5, 6, 7表及び第2, 3, 4図の如くである。

a. 前照射終了直後の所見（第5表）

60rの前照射によってマウス睾丸はいずれの群においても前照射終了直後には相当の障害を示している。即ち精祖細胞、精母細胞、精娘細胞、精子（以下この順に示す）の存在率はA群においてはそれぞれ19%, 85%, 64%, 83%, B群は29%,

第5表 前照射終了直後

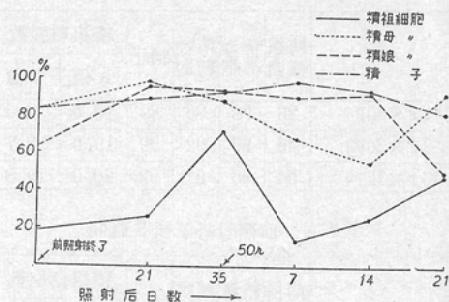
	精祖 細胞	精母 細胞	精娘 細胞	精子	精祖細胞数	
					a値	b値
1r×60回群	19	85	64	83	9	1.7
2r×30回群	29	90	79	87	10	2.9
5r×12回群	42	92	95	92	12	5.0

90%, 99%, 87%, C群は42%, 92%, 95%, 92%. 精祖細胞数はA群はa値, b値はそれぞれ9.0及び1.7（以下この順に示す），B群は10.0, 2.9, C群は12.0, 5.0.

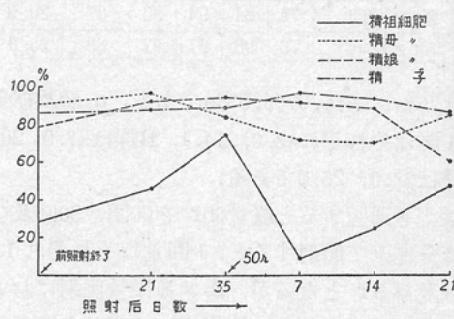
b. 前照射終了後3週間目の所見（第6表）

精細管内容はいずれの群においても既に相当程

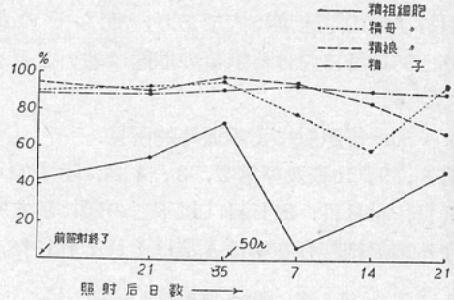
第2図 1r×60回+50r群



第3図 2r×30回+50r群



第4図 5r×12回+50r群



度の恢復像を示している。即ち各精細胞の存在率はそれぞれA群にては26%, 98%, 96%, 89%, B群にては46%, 96%, 92%, 90%, C群にては54%, 96%, 91%, 92%, 精祖細胞数の変動はA群は13.5及び3.5, B群は19.0及び8.7, C群は20.0及び10.8である。

c. 前照射終了後5週間目の所見（第7表）

前照射終了後5週間目に至ると各精細管内容は著しい恢復像を示すが、未だ完全な状態には達していない。即ちA群にては73%, 89%, 94%, 93%, B群にては75%, 84%, 94%, 90%, C群にては

第6表 前照射終了後3週間

	精祖 細胞	精母 細胞	精娘 細胞	精子	精祖細胞数	
					a値	b値
1r×60回	26	98	96	89	13.5	3.5
2r×30回	46	96	92	90	19.0	8.7
5r×12回	54	96	91	92	20.0	10.8

第7表 前照射終了後5週間

	精祖 細胞	精母 細胞	精娘 細胞	精子	精祖細胞数	
					a値	b値
1r×60回	73	89	94	93	18	14.1
2r×30回	75	84	94	90	27	20.9
5r×12回	76	96	97	93	33	25.0

ては76%, 96%, 97%, 93%である。a値及びb値はA群はそれぞれ18.0, 14.1, B群は27.0, 20.9, C群は33.0, 25.0である。

以上を通覧すると総量60rを60回, 30回及び12回に分割して照射すると、1回量はそれぞれ1r, 2r及び5rとなるが、かかる微量照射においても睾丸の障害度並びに恢復度には明かな差が認められ、分割回数が多くて、1回線量の少い方が照射終了時の障害度は大であり、而もその後21日目, 35日目における恢復の状態は悪いことを示している。

2. 50r後照射による追跡的所見

第8, 9, 10表及び第2, 3, 4図に示す如く、7日目, 14日目, 21日目(以下この順に示す)における精祖細胞存在率はA群はそれぞれ13%, 26

第8表 50r～照射後1週間

	精祖 細胞	精母 細胞	精娘 細胞	精子	精祖細胞数	
					a値	b値
1r×60回+50r	13	68	90	97	10	1.2
2r×30回+50r	8.8	72	91	96	13	1.4
5r×12回+50r	6	79	92	95	10	0.6

%, 48%, B群は8.8%, 25%, 47%, C群は6%, 24.4%, 44%。又精祖細胞数はa値にてはA群はそれぞれ10, 13, 22, B群は13, 14, 20, C群は10, 21, 35. b値にてはA群は1.2, 3.4, 10.5, B群は1.4, 3.5, 9.5, C群は0.6, 5.0, 15.5である。

第9表 50照射後2週間

	精祖 細胞	精母 細胞	精娘 細胞	精子	精祖細胞数	
					a値	b値
1r×60回+50r	26	57	93	95	13	3.4
2r×30回+50r	25	70	88	93	14	3.5
5r×12回+50r	24.4	57	83	91	21	5.0

第10表 50r照射後3週間

	精祖 細胞	精母 細胞	精娘 細胞	精子	精祖細胞数	
					a値	b値
1r×60回+50r	48	92	50	82	22	10.5
2r×30回+50r	47	84	60	85	20	9.5
5r×12回+50r	44	93	67	90	35	15.5

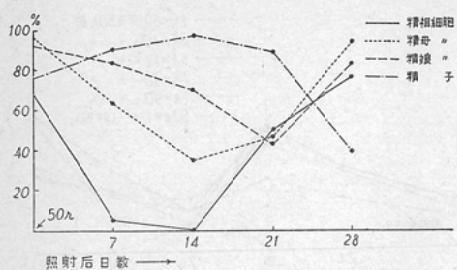
この節の小括

前照射の影響についてみると、前照射の方法は1rの場合は毎日、2rの場合は2日毎、5rは5日毎照射であるので、分割因子と共に間隔因子が加つているが、いずれにおいても全照射期間は60日間となっている。この照射の方法の差によつて睾丸X線障害の差異が生じている。即ちA群よりもB群、B群よりもC群の方がX線障害度は軽度であつて、分割量の多い程、従つて照射の回数の多い程、照射間隔の大きいもの程睾丸のX線障害は軽度であるといえる。

前照射終了後21日では各群共にやゝ恢復の徵が現われており、精祖細胞存在率はA群では26%, B群は46%, C群は54%である。更に36日になると恢復の徵候はますます旺盛で、精祖細胞存在率はA群73%, B群75%, C群76%。各精細管内における各精細胞の数も著明に増加し精細管内容の充実を示すに至る。しかし完全なる恢復までには至つていない。従つてこの程度のX線照射ではX線作用の蓄積は軽度であると推定される。

以上の如くX線障害を与えられた後再生の徵候極めて旺盛となつた時期の睾丸に再び50rを照射して、その影響を調査したのであるが、精祖細胞存在率は50r照射によって再び著明な減少を示している。第1図にみる如く前照射を加えた各群の方が対照群に比較して減少率は大であつて、かえつてX線に対して鋭敏に反応したことになる。

第5図 1r×30回+50r群



第4節 1rを毎日、30回全身照射し直ちに50rを照射した場合

第3節の実験において60rの前照射直後において、精祖細胞存在率は19%以下にはならなかつたが、前照射量を半減して休止期を設けることなく、直ちに50rを再照射した場合にはどうなるであろうか。

1. 1rを毎日、30日間全身照射終了時の睾丸所見

各精細胞存在率は第11表の如くで精祖細胞存在率は68%でかなりよく保たれている。しかし精祖細胞数平均値であるa値及びb値はそれぞれ11.0及び7.5で、精祖細胞数の減少は相当にみられ、他の精母細胞、精娘細胞、精子等の数も同様に減少を示し、精細管内容はかなり疎となつている。

第11表 1r×30回前照射直後直ちに50r照射群

	精祖 細胞	精母 細胞	精娘 細胞	精子	精祖細胞数	
					a 値	b 値
1r×30回 照射終了直後	68	95	92	79	11	7.5
1r×30回+50r 1週間	3.9	64	95	98	7	0.27
2週間	0	35	72	95	0	0.0
3週間	57	50	42	88	23	13.1
4週間	77	97	96	38	38	29.0

2. 50r後照射による追時的所見

第11表に示すとく精祖細胞存在率及び平均値は急激に低下し、7日目では3.9%，14日目では0%に達する。しかし21日目では既に57%に恢復し、28日目では77%に及ぶ。

この節の小括

毎日1r宛30日間にわたってX線照射を受けた後に直ちに50rを追加されると精祖細胞存在率は7日目には既に3.9%となり、14日目には遂に0%に達する。即ちこのことは睾丸の横断面には1箇の精祖細胞も発見されないことで完全消失を意味しておる。即ち単に50rのみにては起らない現象であつて、これは毎日1r宛30日間照射した前照射の影響が加味されているためと思われる。それにも拘らず21日目における状態は殆ど対照群に近い値を示しており、恢復現象は著明であつて、この状態では粗祖細胞の感受性が根本的に変化したとは云えないと考えられる。

第5節 1rを毎日、90日間照射し4カ月間休止期間を設けた後に50rを再照射した場合

第3節における実験にて1rを毎日、60日間照射した場合、35日後にて精祖細胞の恢復はかなり見られたが尙十分ではなかつた時期に後照射を行つて実験したが、今回は更に照射の回数を1.5倍に増加してX線障害の度を強めし、しかもその後精祖細胞の恢復が完全となつた状態において再照射を加えた場合について実験した。

1. 1rを毎日、90日間照射後2カ月では睾丸の萎縮は尙高度であつたが、4カ月後には第12表、第6図の如く精祖細胞、精母細胞、精娘細胞及び精子の各存在率は夫々93%，87%，84%，94%で殆ど完全に恢復していた。

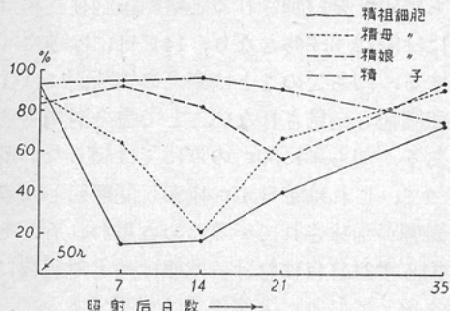
第12表 1r×90回前照射4カ月後50r照射群

	精祖 細胞	精母 細胞	精娘 細胞	精子	精祖細胞数	
					a 値	b 値
1r×90回 照射4カ月後	93	87	84	94	32	29.6
1r×90回+50r 1週間	14	64	94	95	6	0.84
2週間	14	20	82	96	9	1.4
3週間	40	67	55	90	32	12.8
5週間	73	90	93	73	30	21.9

2. 50r後照射による追時的所見

精祖細胞存在率の変化は7日目、14日目、21日目、35日目はそれぞれ14%，14%，40%，73%であつて、精母細胞の存在率はそれぞれ87%，64%，20%，67%，90%。精娘細胞存在率は84%，

第6図 1r×90回前照射4カ月後50r照射群



94%, 82%, 55%, 93%. 精子存在率は94%, 95%, 96%, 90%, 73%.

この節の小括

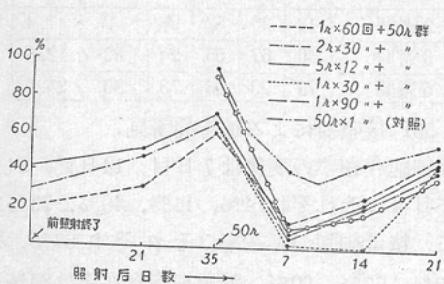
精祖細胞存在率は7日目と14日目とは同率の14%であつて、2週目における精祖細胞の恢復はややおくれているが、之を精祖細胞数a値及びb値で比較するならば、それぞれ6と9及び0.84と1.4で14日目の方が数においては増加を示しており、恢復の徴は既に現われていると考えられる。然るに21日目には既に40%にまで恢復を示しており、対照群より僅かに低率であるので抵抗性獲得よりむしろ却つて敏感となつたと云える。

以上第2節より第5節までを総括して各実験群における精祖細胞存在率のみについて図を製作するならば第7図となり、精祖細胞数のa値は第8図、b値は第9図にて示される。

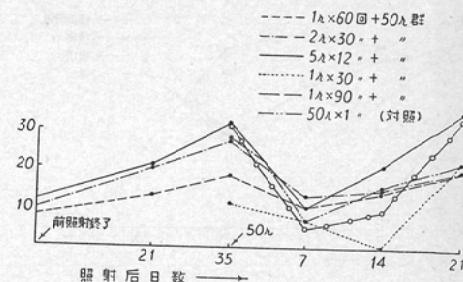
第6節 60rを2回局所照射3カ月後300rを再照射した場合

第5節までは微量照射を長期間にわたつて全身照射した後に後照射を行つた実験であるが、今回は少量照射として60rを選び1週間の間隔を置い

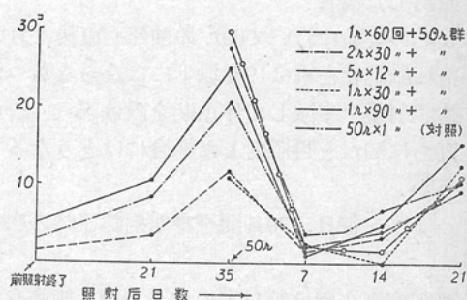
第7図 各群精祖細胞存在率の変遷



第8図 精祖細胞数a値



第9図 精祖細胞数b値



て2回局所照射し、完全に障害から恢復した3カ月後に300rの後照射を加えて実験した。

1. 対照群として300r局所照射による影響について

第13表及び図10に示す如く、睾丸障害はかなり徹底している。即ちこれを精祖細胞存在率でみると、第7日目0%，14日目12%，21日目41%である。精祖細胞数は7日目には最低値に達して皆無となつた後に次第に恢復してくるが、恢復の度合は50r全身照射の場合に比してはるかに緩慢である。

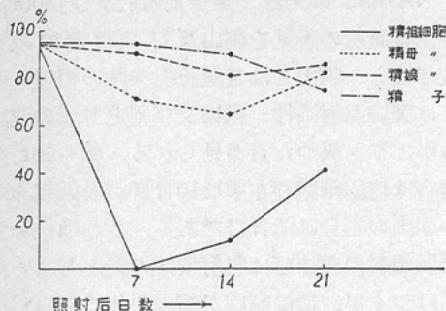
第13表 300r×1回(対照群)

	精祖細胞	精母細胞	精娘細胞	精子	精祖細胞数	
					a値	b値
7日	0.0	72.8	91.0	95.0	0.0	0.0
14日	12.0	65.4	80.5	91.0	21.0	2.6
21日	41.0	82.0	85.5	74.2	26.5	10.9

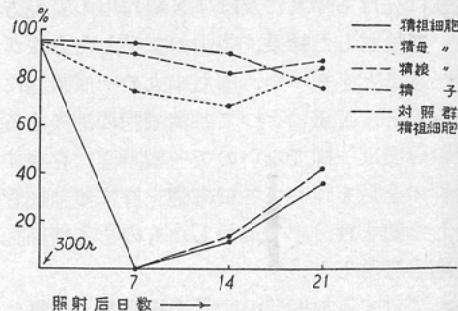
2. 60r 2回照射による影響

60rを1週間の間隔にて2回照射すると可成りのX線障害を与えることが出来ることは第14表によつても明らかである。精祖細胞存在率は8日目

第10図 300r×1回(対照群)



第11図 60r×2回十300r群



第14表 60r×2回照射群

	精祖細胞	精母細胞	精娘細胞	精子	精祖細胞数 a値	b値
8日	5.7	52.0	90.0	94.0	7.4	0.42
21日	48.1	80.0	57.2	88.0	27.7	13.4

では 5.7% に低下するが、21日目には 48.1% へと恢復している。精母細胞は 8 日目が 52% で、21 日目には 80% に恢復する。精娘細胞は 8 日目 90% が 21 日目は 57.2% と低下する。精子は 94% から 88% へと低下を示す。精祖細胞数は a 値及び b 値は 8 日目それぞれ 7.4 及び 0.42 が 21 日目にはそれぞれ 27.7 及び 13.4 と著しく恢復を示していく。

3. 60r×2回前照射群に 300r 後照射した場合の追跡的変化

第15表、第11図に示すごとく、精祖細胞存在率は 7 日目には零となるが、以後次第に恢復し、14 日目には 10.5%，21 日目には 35% となる。精母

第15表 60r×2回十300r群

	精祖細胞	精母細胞	精娘細胞	精子	精祖細胞数 a値	b値
7日	0.0	73.6	90.6	94.3	0.0	0.0
14日	10.5	68.5	82.5	90.0	21.2	7.2
21日	35.0	83.0	87.0	75.3	28.0	9.8

細胞は 7 日目、14 日目、21 日目（以下この順に示す）にはそれぞれ 73.6%，68.5%，83%。精娘細胞は 90.6%，82.5%，87%。精子は 94.3%，90.0%，75.3% である。精祖細胞数は a 値が 0.0，21.2，28.0，b 値は 0.0，7.2，9.8 である。

この節の小括

第1節の実験にて 50r 1回全身照射にて睾丸は相当程度の障害度を受けることが判明したので、60r を 1週間毎に局所照射して可成り強い X 線障害を与える、それから完全に恢復した状態の睾丸に再び 300r を局所照射して、その障害度を対照と比較したのであるが、精祖細胞存在率は 7 日目では対照と同じく 0% となり、14 日目及び 21 日目で対照と比較して僅かに恢復の度が悪い程度で殆ど差を見出しえない。

第4章 総括的考察

睾丸組織の中でも X 線感受性の最も高いものは精祖細胞であつて、それ以下の精母細胞、精娘細胞、精子等の感受性ははるかに低く、セルトリーエ細胞は殆ど影響を受けないといわれているので、私の実験においても主たる目標は精祖細胞の消長に向けられたが、之を詳細に検討してみると、X 線に最も敏感な時期が何処であるかについては必ずしも諸学者の意見は一致していない。しかしながら Juul u. Kemp²⁷⁾、責家²⁸⁾、泉³⁰⁾、小原²⁹⁾、朝山²¹⁾等によれば細胞分裂の前期を作る機構即ち Praemitose が最も感受性が高いと推論しており、朝山は精祖細胞を作る機転が抑制されるものと考えている。然し細胞分裂に及ぼす X 線の作用として、300r 位までの比較的少量照射によつては新しく細胞が分裂に入るのが阻止されるのであるが、それ以上の線量になるに従つて、分裂細胞そのものの異常即ち障害死滅が加わつてくるので、抵抗性の有無を精祖細胞の有無及び数によつて知ろうとした本実験においては 50r 及び

300r の比較的少い線量を用いて実験した。

実験に先だち睾丸に及ぼすX線作用の表現方法について検討した結果、朝山の提唱した方法が用い得べきことを知つた。即ち睾丸の一横断面についてみると、X線によって各精細胞の消失せる精細管の分布は一様でないので一横断面に存在する精細管の全数を以つて各精細胞を有する精細管数を除した値を百分率で現わしたもののが各精細胞の存在率と呼称した。

睾丸に対する放射線の微量連続照射の影響について、徳富はラヂウムのγ線を線源として、マウス睾丸に及ぼす影響について実験し、20r 群では照射1カ月より精細胞は対照に比し著しく少く、6カ月までは大体同様であるが、8カ月以後は急激に減少し、精細管によつては2種以上の精細胞を欠くものが散見されるに至り、1.0r 群では1カ月より精細胞数の減少を認めているが、0.2r 群では照射16カ月の1例及び18カ月の1例に精細胞の減少を認めている。著者の場合はX線を総量30r、60r 及び90r を照射したが、1r を毎日、30日間照射群では照射終了直後で、精祖、精母、精娘細胞及び精子の存在率はそれぞれ68%，95%，92%，79%，精祖細胞数a値及びb値はそれぞれ11.0，7.5で精祖細胞の減少が目立つ。総量60r 照射の場合は1r を毎日、60日間（A群）、2r を隔日に30日間（B群）、5r を5日毎に12日間（C群）照射したが、この照射の方法の違いによるX線作用の差が明瞭に現われている。即ち照射終了直後では精祖細胞存在率はA群、B群、C群（以下この順に示す）ではそれぞれ19%，29%，42%であり、同様の傾向は精母細胞以下の精細胞及び精祖細胞数についても云える。照射終了後3週間及び5週間に至ると次第に各精細胞の存在率及び精細胞数は恢復を示し、照射終了後5週間ではA群、B群、C群共に照射方法の違いによる差が精祖細胞存在率では殆ど消失しているが、精祖細胞のa値及びb値には尙明らかに差が認められ、分割回数の多いもの程恢復がおそい。この様に私の実験において、1r から5r 位の微量頻回照射においても、分割及び間隔因

子が作用することが判明した。

マウス睾丸に50r 全身1坐全量照射及び300r 局所1坐全量照射の所見を朝山及び真行寺の成績と比較すると、朝山とはX線照射条件の相違、真行寺とはX線照射条件、動物及び判定方法の違があるが、やゝ異つた点が見られる。即ち50r 照射の場合は精祖細胞存在率は10日目が最低値を示すが、朝山の場合は7日目である。これは全身照射と局所照射の差並びに照射条件の差として一応の説明はつくが、精娘細胞が朝山の如く21日目で減少しない。精子存在率は7日目では却つて増加しており真行寺の成績と一致しているが、真行寺の如き精祖細胞及び精娘細胞の一過性の恢復の山は認めない。又300r 照射の場合には精祖細胞存在率は朝山と殆ど同様の経過をとるが、精母、精娘細胞及び精子の経過が異つて、即ちこれ等の存在率が朝山の示すごとき1週間々隔をもつた著明な減少の波がないことである。著者の場合は個々の精細管内における各精細胞の減少は著明なものがみられるけれども完全な消失を來していないためである。真行寺の場合は300r でも精祖、精母、精娘細胞が7日目において一過性の恢復を示しているが、この現象は著者の場合にも朝山の場合にも現われていない。

さて、X線抵抗性の有無について考えてみると、第3節から第6節に至る何れの実験群においても精祖細胞存在率及び精祖細胞数a値及びb値より比較検討するに、X線抵抗性を得たとは考えられない。癌腫はX線照射を反復するにつれて次第に恰もその照射に抵抗するかの如くに見えることが屢々であるが、癌細胞そのものにX線に抵抗する性質が賦与されるものかどうかについては、我々は未だに何も知らされていない。内海³¹は頻回の放射線治療を受けたにも拘らず、癌腫にてたおれた多数の患者の剖検所見から次の如く述べている。腫瘍細胞に限らず、生細胞の放射線抵抗性獲得についてはあまり明瞭な成績が得られていない。しかし内海の経験では、長期にわたり大量の放射線照射がなされ、同部の組織は高度に硝子癱痕化

Fig. 1 対照(正常)

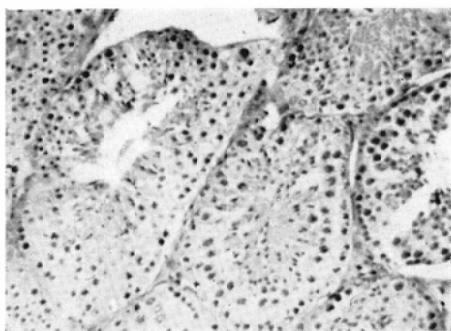


Fig. 2 50r×1, 3日

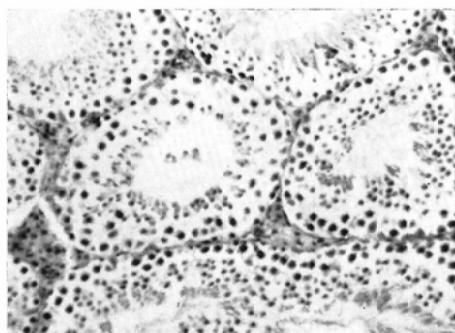


Fig. 3 50r×1, 7日

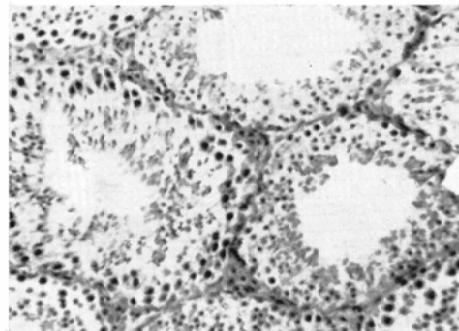


Fig. 4 50r×1, 10日

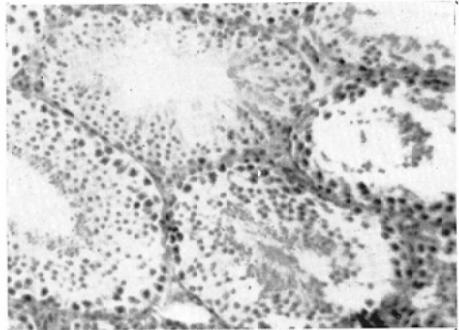


Fig. 5 50r×1, 14日

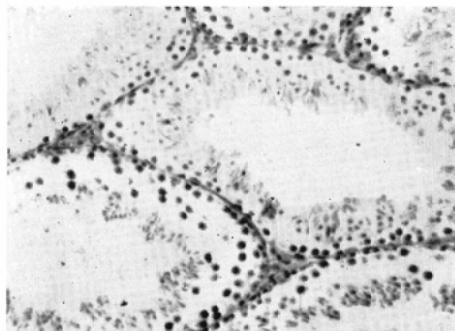


Fig. 6 50r×1, 21日

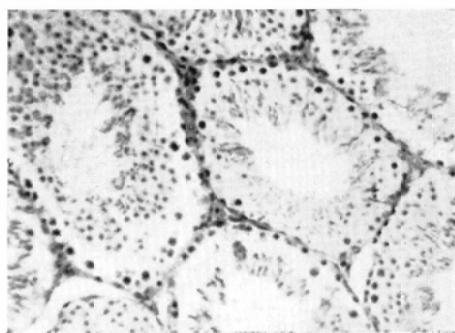


Fig. 7 1r×60, 直後

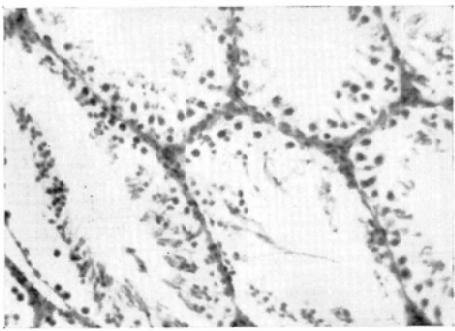


Fig. 8 2r×30, 直後

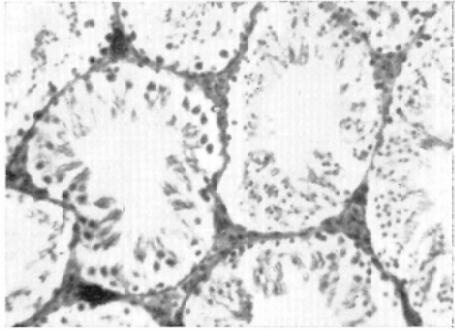


Fig. 9 5r×12, 直後

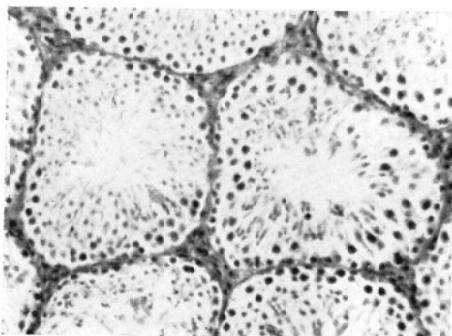


Fig. 10 1r×60, 35日

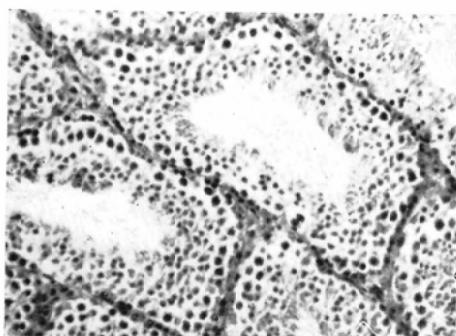


Fig. 11 2r×30, 35日

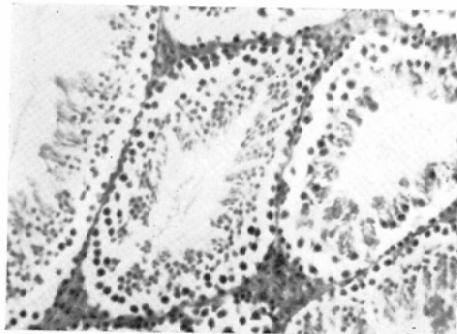


Fig. 12 5r×12, 35日

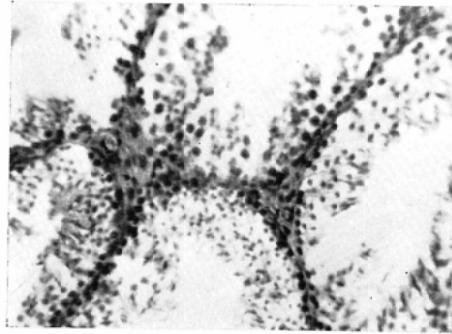


Fig. 13 1r×60+50r, 7日

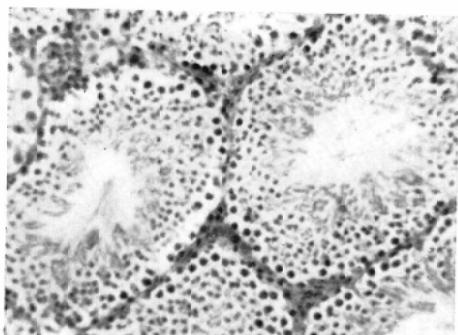


Fig. 14 2r×30+50r, 7日

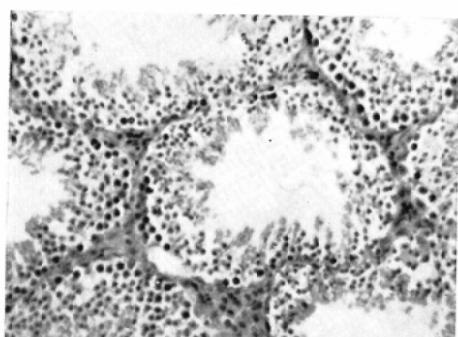


Fig. 15 5r×12+50r, 7日

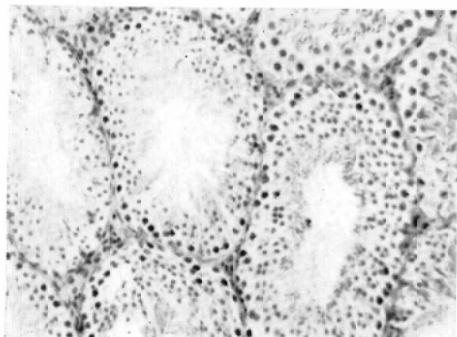


Fig. 16 1r×60+50r, 14日

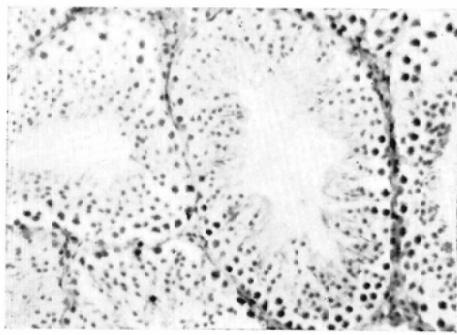


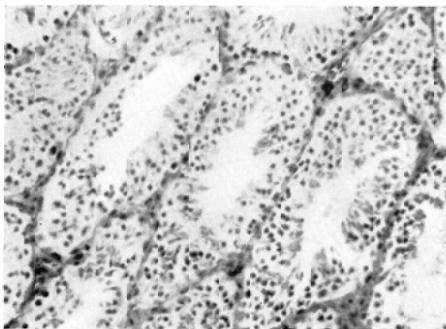
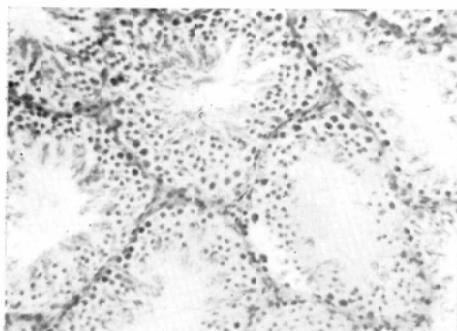
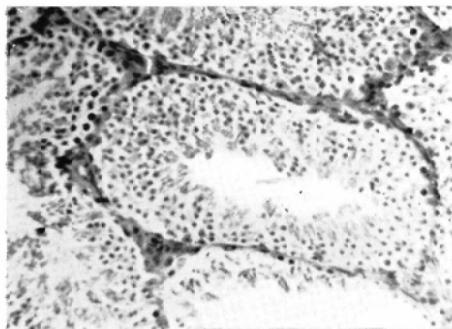
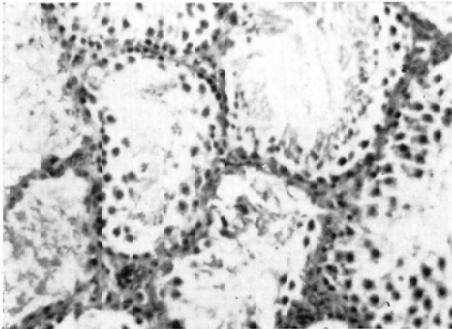
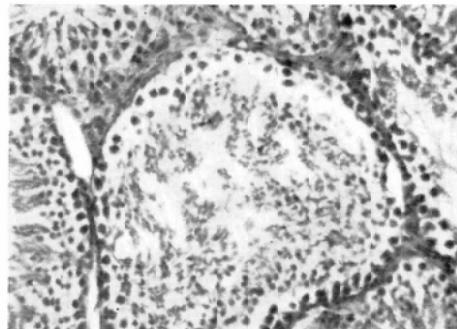
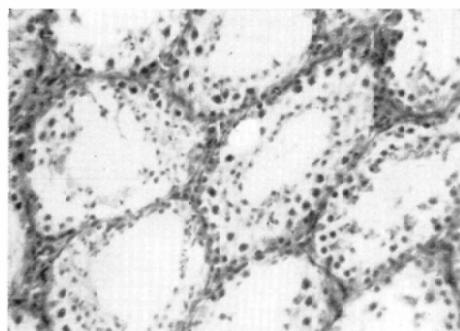
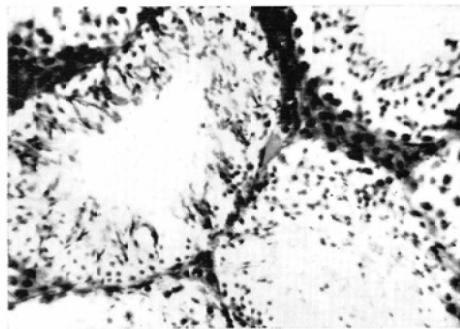
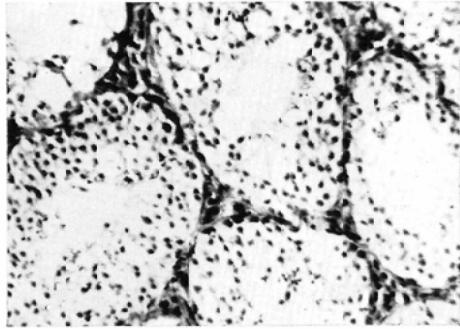
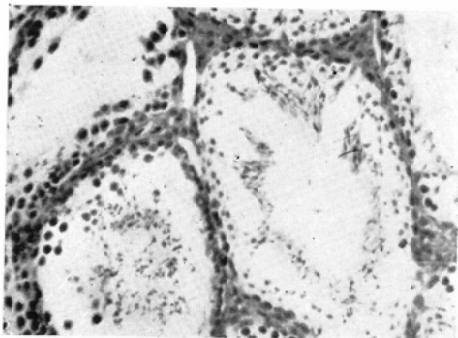
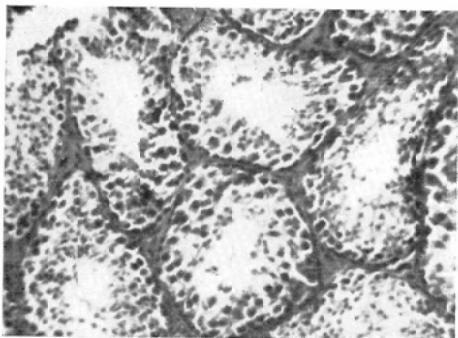
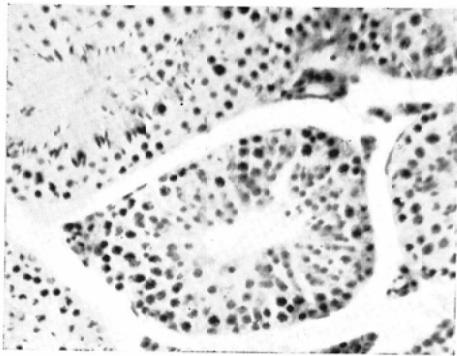
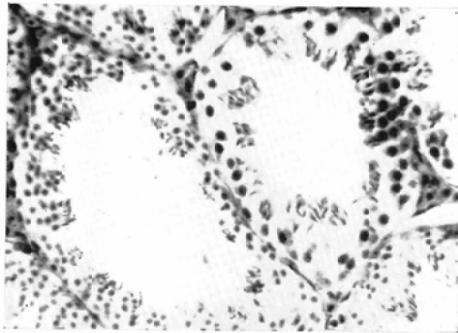
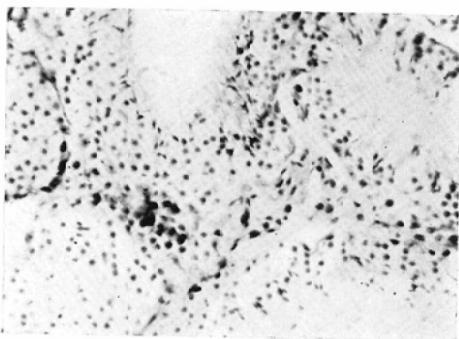
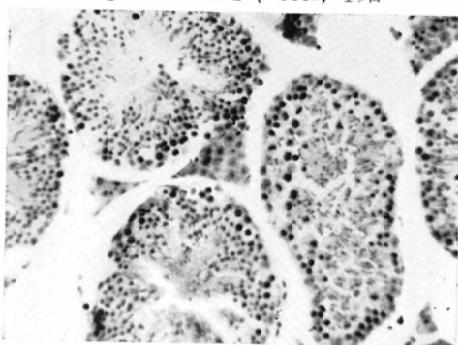
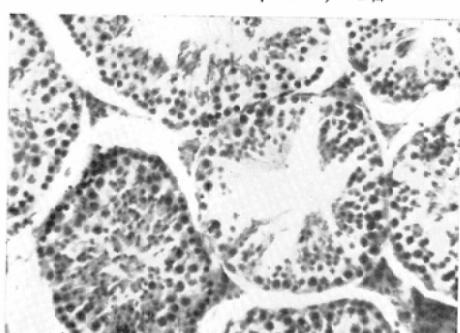
Fig. 17 $2\text{r} \times 30 + 50\text{r}$, 14日Fig. 18 $5\text{r} \times 12 + 50\text{r}$, 14日Fig. 19 $1\text{r} \times 60 + 50\text{r}$, 21日Fig. 20 $2\text{r} \times 30 + 50\text{r}$, 21日Fig. 21 $5\text{r} \times 12 + 50\text{r}$, 21日Fig. 22 $1\text{r} \times 30$, 直後Fig. 23 $1\text{r} \times 30 + 50\text{r}$, 7日Fig. 24 $1\text{r} \times 30 + 50\text{r}$, 14日

Fig. 25 $1\text{r} \times 30 + 50\text{r}$, 21日Fig. 26 $1\text{r} \times 90$, 4ヵ月後Fig. 27 $1\text{r} \times 90 + 50\text{r}$, 7日Fig. 28 $1\text{r} \times 90 + 50\text{r}$, 14日Fig. 29 $1\text{r} \times 90 + 50\text{r}$, 21日Fig. 30 $60\text{r} \times 2 + 300\text{r}$, 7日Fig. 31 $60\text{r} \times 2 + 300\text{r}$, 14日Fig. 32 $60\text{r} \times 2 + 300\text{r}$, 21日

しているにも拘らず、その中にかなり強い変性像を示してはいるが、なお生きた腫瘍細胞の残存を認める場合が少くない。このような例は上皮性腫瘍で見られることが多く、腫瘍細胞の照射抵抗性を考えさせる所見である。内海はこの所見に対し、単なる腫瘍細胞のみの抵抗性と考えず、周囲組織との組合せ、特に瘢痕組織内における腫瘍細胞の放射線抵抗性と解している。

文献的考察にて述べた如く、G. Schubert⁴⁾は Ehrlich 癌に莫大量のX線を反復照射してX線耐性株を作出したと報告し、癌腫の放射線治療においても耐性癌出現の可能性を強調しているが、宮川、田坂等は吉田肉腫を反復照射するも耐性の出現を認めず、金田は却つて敏感株の出現を報告した。これから考えると腫瘍細胞自体のX線感受性の転換が莫大量のX線照射によって惹起される可能性が考えられる。

睾丸組織を用いてX線抵抗性又は耐性の問題を研究した文献は古くは K. Ferroux, Cl. Rogaud u. N. Samssonow¹⁵⁾ のものと近くは木村¹⁶⁾の2つのみであるが、両者の用いた前照射のX線量は前者が毎月75r 宛10カ月間合計 750r であるが、後者は10r 及び20rを10日間隔にて3回、合計30r 及び60r を照射して何れも耐性を認めたと報告している。著者の場合には前照射総量が60r, 90r, 120r の場合にはそれぞれ5週間、4カ月、3カ月後に再照射を加えた点に問題があるかも知れないが、30r 前照射終了直後に再照射した場合においても、精細細胞を指標とした組織学的検索方法では、X線抵抗性は認められなかつた。

第5章 結 論

マウスの睾丸組織を用いてX線感受性について実験し次の成績を得た。

1. X線睾丸の研究には朝山の提唱した判定方法が利用し得ることを認め、睾丸横断面内に含まれる総精細管数をもつて、精祖、精母、精娘細胞及び精子の各精細胞をそれぞれ含有する精細管数を除した値を百分率で示し、これを各精細胞の存在率と呼称した。

2. X線全身照射がマウス睾丸に及ぼす影響として、a) 1r を毎日、30日間、b) 1r を毎日、

60日間、c) 2r を隔日に30日間、d) 5r を5日目毎に12日間照射は明かに障害作用を示し、且つかる微量照射においても分割及び間隔因子が作用することを認めた。

3. X線1r を毎日30日間前照射した場合には照射終了後直ちに、1r を60日間、2r を隔日に30日間、5r を5日目毎に12日間前照射した場合には照射終了後5週間後に、1r を毎日、90日間照射した場合は4カ月の後に、それぞれ50r を1坐全量全身照射、60r を1週間々隔にて2回前照射の場合は3カ月後に 300r を1坐全量局所照射を行つて、各精細胞存在率及び精細細胞平均値の追跡的変化を検索し、睾丸組織がX線抵抗性獲得の有無を調査したが、抵抗性の獲得は見られなかつた。

擱筆するに臨んで終始御懇意なる御指導並びに御校閲を賜つた恩師武田俊光教授に深甚なる謝意を表すると共に、多大なる御援助を戴いた山本道夫助教授並びに教室員各位に深甚なる謝意を表します。

参考文献

- 1) 山本：日医放誌掲載予定。—2) 間島：日医放誌、14巻6, 8, 9号。—3) Albers-Schönberg: M. m. W. 1903, Nr. 43. —4) G. Schubert: Z. für Krebsforschung, Bd. 60, S. 216—233, Str. ther. Bd. 90, S. 59—77. —5) 草住：日医放誌、13巻9, 10号。—6) 中井、岡崎：日医放誌、13巻6号。423. —7) 宮川、田坂：日医放誌、11巻3—4, 7号、12巻4号、13巻6号。—8) 長瀬：日医放誌、16巻8号。—9) 金田：日医放誌、17巻5号、551. —10) 広野：癌、45, 2—3, p. 496. —11) 石原、吉田：第14回日本癌学会抄録。—12) 小祝：日医放誌、18巻4号、476. —13) 金田：日医放誌、18巻5号、765. —14) 松本：日医放誌、18巻5号、765. —15) K. Ferroux, Cl. Regaud u. N. Samssonow: Str. ther. 57, 12—19. —16) 木村：日医放誌、17巻5号、18巻5号。—17) Lorenz et al.: Radiology Sept. 47. —18) 徳富：日医放誌、14巻9号、584. —19) Rudorf Pape: Str. ther. 84, S. 245. —20) 大町：日医放誌、15巻4号、241. —21) 朝山：日医放誌、10巻7号、12巻5, 6号。—22) 小坂：北海道医学誌、27巻1号。—23) Börner et al: Str. the 101, 121. —24) 種井：日医放誌、17巻12号、1448. —25) 真行寺：日医放誌、17巻6号、734. —26) 高橋：日医放誌、7巻6号。—27) Juul u. Kemp: Str. ther. 48, 771. —28) 貴家：日医放誌、12巻8号。—29) 小原：日医放誌、15巻7号。—30) 泉：日医放誌、13巻6号。—31) 内海：最新医学、14巻2号、183.

Experimental Studies on Radio-Sensibility
Part Two "Effect of X-ray's pre-irradiation on
radio-sensibility of the mouse's testicles".

Research made by Koki Yamamoto,
Post-graduate, under directorship of Prof. Dr. Toshimitsu Takeda, Radiology
Laboratory, Medical Department, Okayama University.

Experiments were made of radio-sensibility of the mouse's testicles, the result of which was found as follows:

1) For the study of testicles through X-rays, it should be admitted that the method first introduced by Asayama can be made use of. The value was earned from a division of the number of seminal tubules containing each of sperm cells by all numbers of seminal tubules which were in the testicle's transverse section. This value, shown by a percentage, I have designated as the existence ratio of each sperm cell.

2) As regards the effect of over-all irradiation of the mouse upon its testicles, the following steps were taken in irradiating experiments:

- a) 1r every day for 30 days
- b) 1r every day for 60 days
- c) 2r once every other day for 30 days
- d) 5r once every 5 days for 12 days

All these steps, however, showed distinct signs of hindrance, and further still, it was found that even for such irradiation in small quantities fractional and interval factors were in operation.

3) For Group (a), immediately after the pre-irradiation, and for Groups (b) (c) and (d), 5 weeks after the pre-irradiation, 1r was given every day for 90 days respectively, while for the pre-irradiated groups, after 4 months, 50 r was given on base of the "whole quantity whole body at one time" irradiation, and then, 60 twice at a one-week interval: in the case of local irradiation, 300 r was given, after 3 months, on the "whole quantity locally at one time" basis. All such experiments were made simply in order to see if the testicle tissue should have acquired a radio-resistance through the number of spermiogonien as well as the existence ratio of sperm cells. The experiments rexealed however that no such acquisition of the radio-sensibility was visible.