ポーラログラフ法による低体温下レ線照射に関する基礎的研究

昭和40年11月30日 受付

信州大学医学部星子外科教室
(主任：星子直行教授)
荒木謙次

Studies on the X-Irradiation under Hypothermia by the Polarographic method

Kenzi Araki
Department of Surgery, Faculty of medicine,
Shinshu University
(Directer: Prof. N. Hoshiko)

第1章 緒 言

悪性腫瘍を根治することは今なお困難であり，根治の目的のためには手術療法のみでなく，抗癌剤あるいは放射線照射を併用することが行われている。

手術に併用される放射線療法はは術前照射と術後照射の二法があり，最近では欧米①～④を始め，本邦でも術前照射が重要視され，術前照射によつて治療成績の向上がはかられたとの報告も多くなつてきた⑤～⑱。

術前照射では腫瘍細胞の増殖並びに転移の抑制と阻止などの利点があるが，一方照射により手術操作は困難となり，創治癒も不良となり，患者の手術に対する抵抗力が減少するなどまたいくつかの欠点もある⑭。この欠点を避ける目的で短期間に大線量を照射し，しかも健康組織の障害をできるだけ少なくして，腫瘍細胞には傷害を大きく与える試みが報告されている⑮～⑱。

この際問題となるのは細胞の放射線感受性であつて，従来感受性は組織に溶存する酸素量に左右されるといわれている⑩～㉘。いわゆる放射線照射における酸素効果は，放射線生物学の基礎現象として知られているところであり⑲⑳㉒㉔㉙，この酸素効果は健常組織のみならず，腫瘍細胞にも適用されている⑲⑳㉓㉔。

そこで腫瘍細胞内の酸素濃度を高めて放射線感受性を向上させようとする考えのもとに，坂本㉗は高圧酸素の環境のなかで放射線照射を行い，また一方梅垣㉘～㉚らは全身障害を少なくし，しかも放射線感受性を高めるのを目的として，低体温下で放射線照射を行う方法を，実験的にあるいは一部臨床的に応用している。

著者の教室では，放射線障害を軽減させ治療比の改善を期待する方法の一つとして，低体温麻酔下放射線照射に対する基礎実験を行つてきた。1961年林㉛は低体温下一時大量レ線照射の胃腸管吻合創に及ぼす影響を報告したなかで，低体温下レ線照射群は常温下レ線照射群に比してレ線障害が少なく，吻合創の治癒が良好であつたと報告し，また1964年斎藤は㉜血液凝固に及ぼす影響について，小山田㉝は家兎皮膚に及ぼす影響について，大矢㉞は皮膚創傷治癒について，山本㉟が肺に及ぼす影響，仲座㊱は心臓に及ぼす影響について検討し，いずれも低体温下レ線照射群が常温下レ線照射群に比して放射線障害が少ないことを報告している。

さて既に梅垣㉘～㉚らが述べている如く，低体温下レ線照射の際には，低体温により腫瘍組織の酸素量は減少するが，その程度は周囲健常組織のそれより軽度であることから，相対的に腫瘍に対するレ線感受性がたかまり治療比の改善が期待されるとしているが，臨床へ応用する場合には，低体温麻酔中も酸素の供給は充分に行われているのに対して，従来の動物実験では低体温に伴う酸素の供給が必ずしも充分とはいえず，動物実験結果が臨床例応用の際に全く同等の効果をもたらすかは甚だ疑問とされる。

そこで，著者は Rhodamin 肉腫㊲㊳移植ラツテ並びに腫瘍の移植および呼吸管理も可能な Brown-Pearce 腫瘍㊴～㊶移植家兎を使用して，改めて健常組織と腫瘍組織の相対酸素圧，低体温麻酔に伴う両者の相対酸素圧の推移をポーラログラフ法㊷㊸により詳細に測定した。更にその際，低体温下の家兎を自然呼吸群と酸素附加群に分けて相対酸素圧の変化を観察

し，また併せて各臓器の相対酸素圧を測定し各臓器のレ線感受性を推測し，低体温下レ線照射の効果について基礎的考察を加えたので，その詳細を報告する。

第2章　実験方法

第1節　実験動物

第1項　担 Brown Pearce 腫瘍家兎

実験動物には，体重2.0kg前後の健康雄性家兎を用い，実験腫瘍である Brown-Pearce 腫瘍㊴～㊶を家兎の大腿筋肉内に移植した。なお実験に際しては，移

表1.　担 Brown Pearce 腫瘍家兎の体重と腫瘍発育状態

Date / No.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
F7 1	1.4kg	1.5	1.6	1.7	1.8	1.8	1.8	1.8	In(+) 1.7	5720 1.6	1.6	14080 1.6
F8 2	1.5	1.7	1.7	1.8	1.8	1.9	1.9	2.0	Ind(+) 2.0	(+) 1.9	(+) 1.9	1800 1.8
F9 3	1.4	1.4	1.4	1.5	1.5	1.5	1.5	Ind(+) 1.5	(+) 1.4	8060 1.4	1.4	41140 1.4
F12 4	1.6	1.8	1.8	1.9	1.9	1.9	1.9	1.9	Ind(+) 1.9	5760 1.9	1.8	32400 1.7
F14 5	2.1	2.4	2.4	2.5	2.5	2.5	2.5	2.4	Ind(+) 2.4	6864 2.3	2.3	41310 2.2
G3 6	2.1	2.2	2.3	2.2	2.0	2.0	2.1	2.1	Ind(+) 2.2	(+) 2.3	2.1	(+) 2.0
G4 7	2.0	2.1	2.2	2.2	2.1	2.1	Ind(+) 2.1	(+) 2.1	(+) 2.1	5720 2.1	2.1	31616 2.0
G5 8	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	Ind(+) 2.0	(+) 2.0	(+) 1.9	21600 1.9	1.8	50760 1.7
G6 9	2.1	2.1	2.0	2.0	2.0	2.0	Ind(+) 2.0	(+) 2.0	(+) 2.0	28175 2.0	1.9	66560 1.8
I1 10	2.2	2.2	2.2	2.2	Ind(+) 2.1	7436 2.2	2.2	2.2	7436 2.2	(15968) 2.1	24500 2.1	(37500) 2.1
平均	1.84	1.94	1.96	2.00	1.97	1.99	2.00	2.00	1.98	9787 1.95	1.90	31717 1.83

Date / No.	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
F7 1	1.6	1.7	1.7	24864 1.75	1.7	1.7	28416 1.7	1.6	80784 1.6	1.5	1.5	†
F8 2	1.8	1.8	1.8	46400 1.8	1.9	1.9	(41350) 1.8	1.8	36300 1.7	1.7	1.8	1.8
F9 3	1.4	1.4	1.3	72668 1.3	1.3	1.2	97185 1.1	†				
F12 4	1.8	1.9	1.9	60750 1.9	2.0	1.9	72600 1.8	1.7	79380 1.6	1.6	1.6	†
F14 5	2.2	2.3	2.2	105600 2.1	†							
G3 6	2.0	2.1	2.1	8064 2.2	2.2	2.2	(20080) 2.2	23760 2.2	2.1	2.1	2.1	2.0
G4 7	2.0	31200 2.0	2.0	34560 2.0	2.0	2.0	(49575) 1.9	54575 1.8	1.7	1.5	†	
G5 8	1.7	1.7	1.6	73440 1.6	1.6	1.5	(80305) 1.4	82593 1.4	1.2	†		
G6 9	1.8	1.8	1.8	98696 1.8	1.8	1.7	(106577) 1.7	109200 1.5	†			
I1 10	2.0	2.0	76500 1.9	80605 1.8	1.8	1.7	1.7	†				
平均	1.83	1.87	1.83	60565 1.82	(1.81	1.76	1.70	(1.71	1.65	1.68))		

Banzer 氏法腫瘍体積 $V = \frac{(長さ) \times (巾) \times (高さ)}{2}$

植後約2週間経過して腫瘍が充分発育したものを使用した。

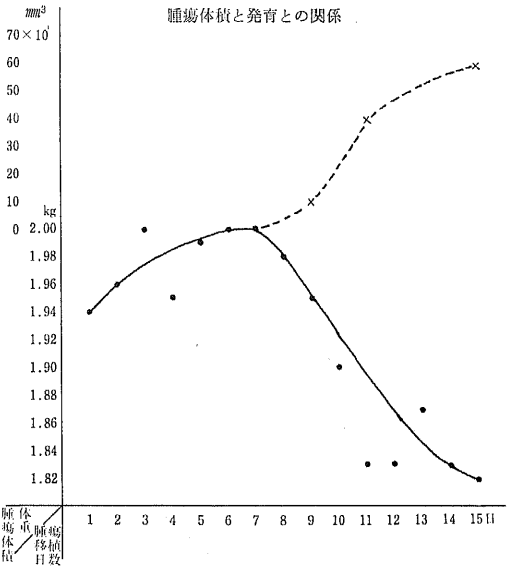
移植方法：腫瘍移植後2週間経過して腫瘍が充分発育したとき，腫瘍を無菌的に取り出し，母指頭大に切つた腫瘍組織を鋏にて細切し，乳鉢あるいはホモゲナイザーを使用してエムルジョンとする。これを生理的食塩水で約4倍に稀釈し，このエムルジョン5.0cc を家兎の大腿筋肉中に注射した。この際，経験的に膿瘍の形成を防ぐため，約 50cc のエムルジョンに数滴のストレプトマイシン溶液を添加した。

腫瘍の発育と体重との関係（表1，図1）：実験腫瘍の発育はその腫瘍体積で判定した。腫瘍体積の求め方は，Banzer 氏法[49]によつた。即ち

$$\text{腫瘍体積}=\frac{(\text{長さ})\times(\text{巾})\times(\text{高さ})}{2}$$

腫瘍は移植後1週間前後で触知され，この時期までは体重は増加する。腫瘍が触知され計測可能となり次第に増大するに従い，体重は減少し始める。腫瘍がある程度の大きさに達し発育速度が減衰してくると，体重の減少も少なくなる。この腫瘍が充分に大きくなるのは，移植後約2週間である。この後，担 Brown-Pearce 腫瘍家兎は，腫瘍移植前と比較して体重の減少が著しくなり，他の臓器への転移も進んで死亡するものもあらわれ始め，3週目には約半数が死亡する。

図1　担 Brown-Pearce 腫瘍家兎における腫瘍体積と発育との関係



Brown-Pearce 腫瘍の組織像：腫瘍組織は固有の筋組織内に発育しており（図2），わずかの結合織被膜に覆われてその被膜内には筋原性の巨細胞が多数みられる（図3）。巨細胞の中にはヘマトキシリンエオジン染色で淡青色に染まる石灰化像が見られる。なお，リンパ球，プラスマ細胞の浸潤が，被膜内にみられる（図4）。Brown-Pearce 腫瘍は基質結合織に乏しく血管に富む腫瘍で壊死に陥りやすい（図5）。腫瘍細胞は比較的ふぞろいで（図6），異型性が強く多数の核分裂像を有する（図7）。血管の周囲は他の部分が壊死に陥つても増殖形態をとどめている（図8，図9）。

第2項　担 Phodamin 肉腫ラツテ

実験動物には体重 200gm 前後のウイスター系雄性ラツテ（信州ラツテ研究所）を用い，同ラツテに実験腫瘍である癌研究所系 Phodamin 肉腫[37][38]を大腿筋肉中に移植した。

移植後，約2週間経過して腫瘍が充分発育したものを使用した。

第2節　実験方法

第1項　麻酔方法並びに低体温法

常温にて相対酸素圧を測定する際には0.25%のミンタール（Pentobarbital-Sodium）を 20mg/kg 耳静脈に注射して麻酔を施行する。

低体温群では，0.25%のミンタールを同量同様に静注したのち，ひきつづきカクテリン，H（塩酸クロールプロマジン3.7mg/kg＋塩酸プロメタジン3.7mg/kg）を静注してから，実験動物をビニールの円筒形の袋に包み，氷槽中に入れ，表面冷却法で冷却した。いわゆる緩徐法による低体温麻酔で，冷却過程を通じて比較的呼吸抑制が少なく[48]，均等に冷却されるため代謝の面でもすぐれている[10]。しかし冷却時には Shivering が起りやすく，実に実験例の約 2/3 に認められた。いずれにせよ，Shivering による O_2 消費量の増加を防止する[47]ため麻酔には注意し，Shivering を起したものは成績から除外した。

温度測定は電子検温計を使用したが，直腸温にはポ

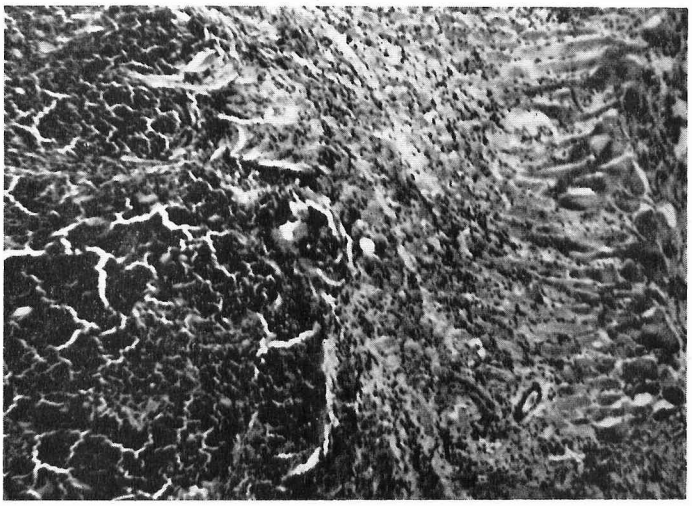


図 2　× 40
固有の筋肉組織内に発育した腫瘍塊。

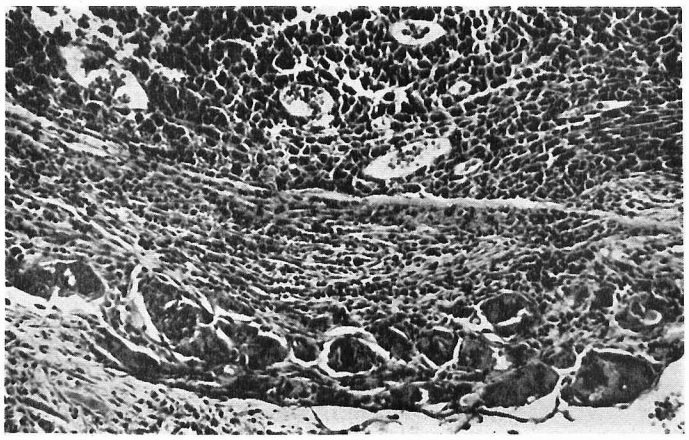


図 3　× 100
わずかの結合織被膜に覆われた腫瘍塊で，その被膜の中には，筋原生の巨細胞が多数みられる。

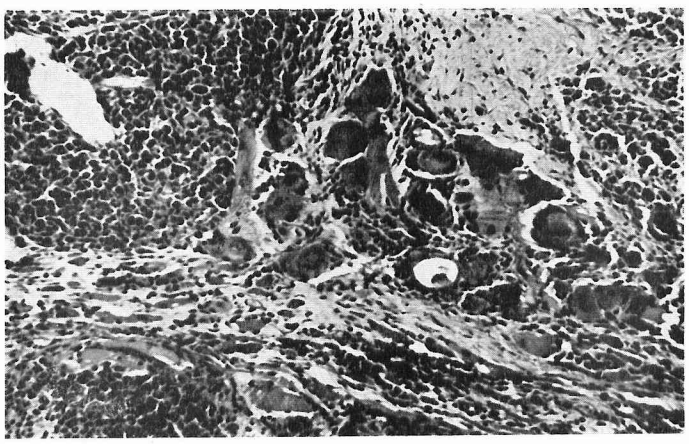


図 4　× 100
巨細胞の中には，ヘマトキシリンエオジン染色で淡青色に染る石灰化像がみられる。
リンパ球，プラスマ細胞の浸潤がかなりみられる。

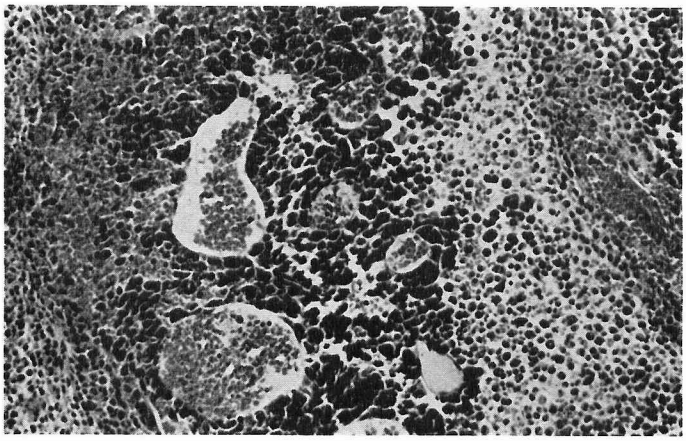


図 5 × 100
血管に富み，基質結合織の少い壊死に陥り易い腫瘍。

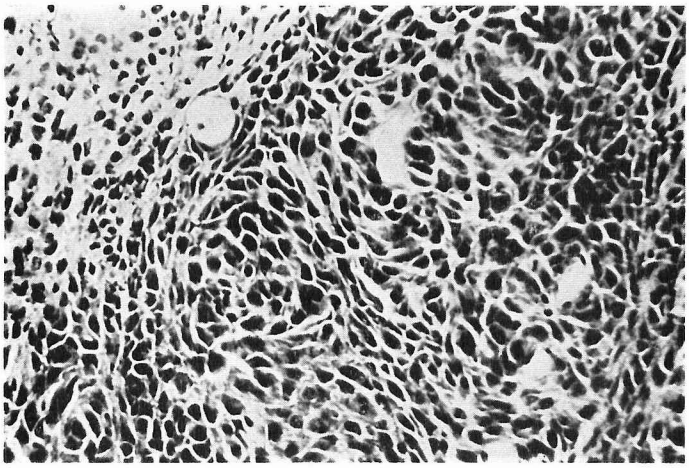


図 6 × 200
個々の細胞は比較的ふぞろい。

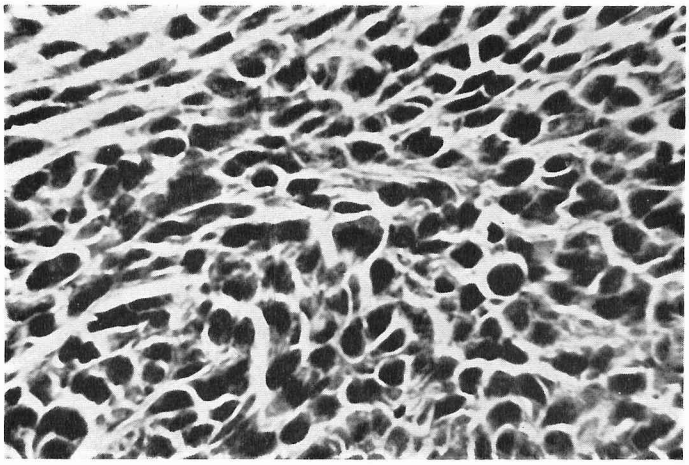


図 7 × 400
異形性の強い多数の mitose 像を有する。

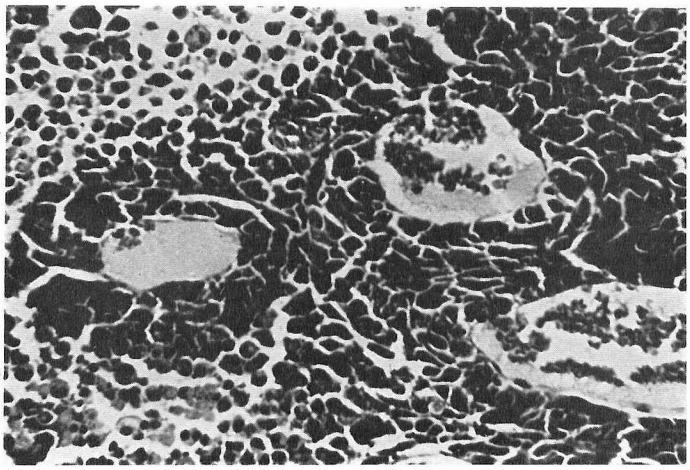


図 8　×400
血管の周囲。

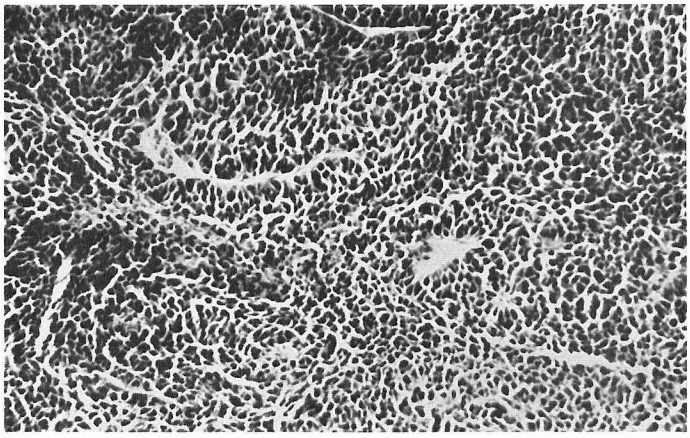


図 9　×100
Brown-Pearce 腫瘍の組織像。

リエチレン型エレメント，腫瘍温度測定には注射針型エレメントを用いた。

第2項　血液酸素含量測定方法

相対酸素圧測定にあたり血液酸素含量の測定が必要である。血液炭酸ガス並びに血液酸素含量の測定には，従来 Van Slyke の検圧計が用いられてきたが，著者の実験では，短時間のうちに連続的に追跡する必要があるために不適当と考えられ，Natelson の考案になる EKDS 微量血液中ガス分析装置[48][49]を使用した。

その原理は次の通りである，血液に乳酸を加えCO_2を遊離し，更にフエリシアンカリウムの添加でO^2とN_2が遊離するから，その総ガス量をP_1とし，次に Na OH でCO_2のみを吸収させ残ガス量をP_2とする。更にハイドロサルファイト液でO_2のみを吸収し，残ガス量をP_3とすると，P_1～P_2がCO_2量であり，P_2～P_3がO_2量で，連続的に炭酸ガス量と酸素ガス量が測定できる。

第3項　組織相対酸素圧測定方法

組織酸素分圧測定方法としては，従来 Warburg 法が用いられてきたが，経時的に測定することは困難であつた。そこで今までと異つた方法として，ポーラログラフ法が現われた。本法は微小固定白金電極を用いて，生体組織内酸素分圧を記録する方法で，既に1942年 Davis, Brink ら[50]によつて報告されその後多数の報告[42][51]～[55]がある。本邦でも，1952年望月[56]，関[43]らによつて応用されている。

著者の用いた装置は電子管式自動平衡方式をとり入れた柳本製ポーラログラフ PB105型（図10）で，化学分析に用いられるポーラログラフ法の水銀滴下電極

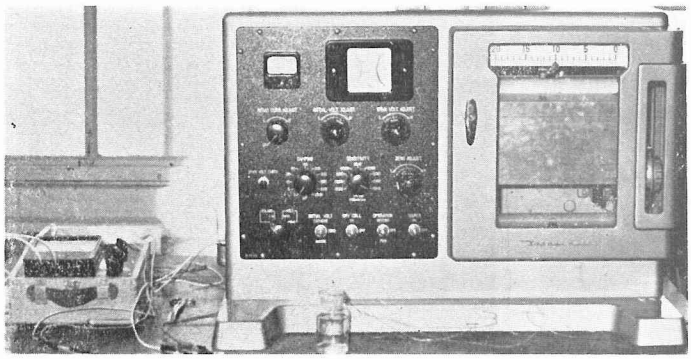


図10　柳本製ポーラログラフ PB 105 型並びに直腸温計

のかわりに固定白金電極を陰極とし，甘汞電極のかわりに銀塩化銀電極を陽極として使用したものである。

その原理は，拡散限界電流が組織中に溶存する酸素濃度に比例し，拡散限界電流の際の電圧が被還元物質により特有な値を取ることを利用したもので，一定の電圧をかけると白金電極表面に H^+ イオンが集り，組織中の溶存酸素と反応して，

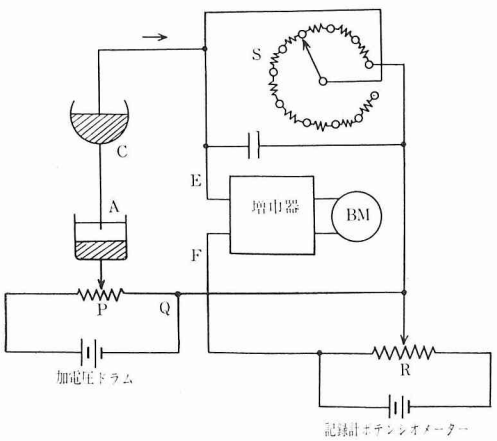
$2H^+ + O_2 + 2e \longrightarrow H_2O_2$

$2H^+ + H_2 + 2e \longrightarrow 2H_2O$

となり，酸素濃度は0となつて組織液の間に酸素濃度の勾配を生ずる。拡散限界電流は白金電極表面に補給される酸素の割合によつて決り，その補給は酸素の拡散による。即ち拡散が酸素濃度に比例することを利用したものである。

本装置の回路は（図11）の如くで，加電圧用ポテンシオメーターの接点を電動機で移動させ加電圧を連続

図11



ポーラログラフ回路 ×100 の基本回路

的に変化させ，ポテンシオメーターとの機械的結合によりこれと同期して記録紙を送り電流の強さを記録して，電流電圧曲線を得るようになつている。

白金電極は Opentip type で，その電極の直径は 0.3㎜，長さは 2㎝ である。これをカシユーで絶縁し，その尖端は 1㎜ 露出してある（図12）。

ポーラログラフに影響する因子としては，まず温度によるものがある[43][51]が，著者の実験では一定の体温で始まり一定の体温で終るので問題とならない。次に電極間距離であるが，30㎝以内では有意の差を認めなかつた（図13）。その他実験を誤らせる因子として，電極挿入部の出血，再挿入などの問題[43][51]があるがこれらは経験的に排除できた。

酸素波であることを確めるために，著者はまず水銀滴下電極を陰極に，甘汞電極を陽極とした参照電極で酸素波であることを確認し，しかるのちに水銀滴下電極の代りに白金電極を使用して同様に酸素波を記録させ，更に甘汞電極の代りに銀塩化銀電極を使用して酸素波を記録させてみて，白金電極銀塩化銀電極で酸素波を記録し得ることを確認した（図14，15）。

実験に際しては，前述の腫瘍移植家兎を麻酔後，家兎の大腿の腫瘍側と健康側をそれぞれ剃毛し，電極を挿入した。

更に酸素附加群では，気管切開を行い，T字管を挿入して酸素ボンベと連結して 500㎖/min の酸素を流した。これら操作を加えた家兎を氷槽中で低体温とし，一定温度で測定を開始した。

第3章　実験成績

第1節　常温下各種臓器並びに腫瘍の相対酸素圧

動物組織の呼吸に際しての溶存酸素の研究は，Heyrovsky[67] 以来ポーラログラフ法を用いて多くの研

図12
左：白金電極並びに銀塩化銀電極。
右：直腸温測定用エレメント並びに腫瘍温測定用エレメント。

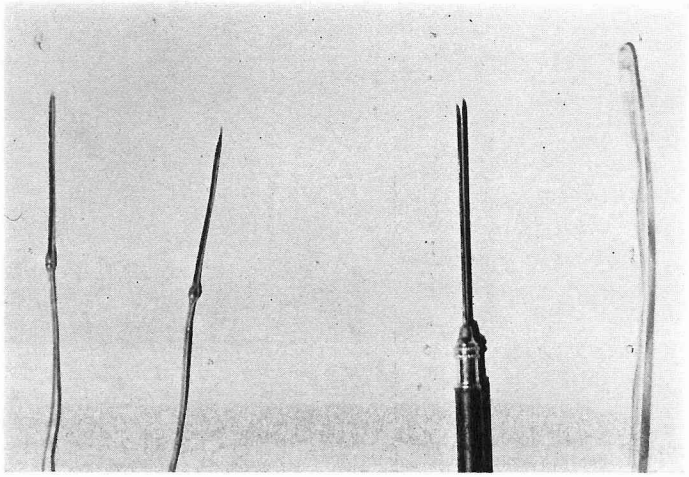


図13　　30cm 以内では，電極間距離に有意な差を認めない

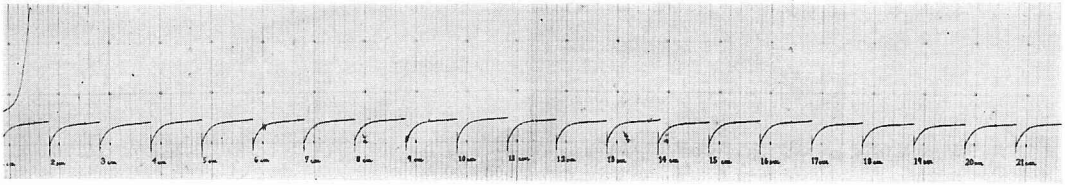


図14　　酸素波であることを示している

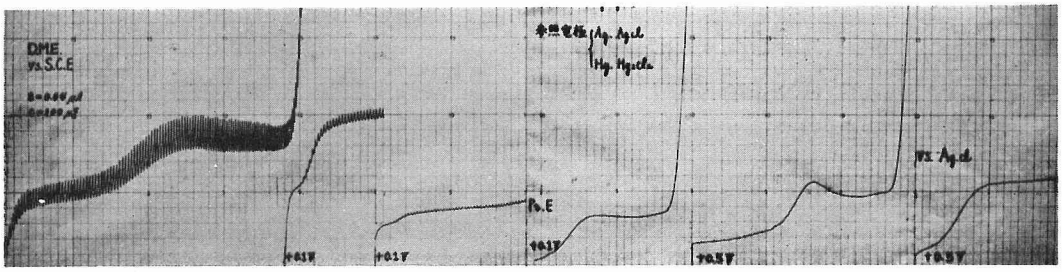
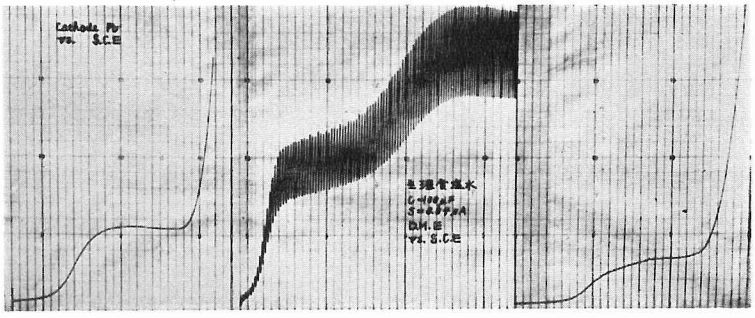


図15　大気圧の酸素圧　窒素を加え空気を追いだしたところ



究[88][89]が行われており つづいて本法が生体組織内の酸素濃度の測定に応用されてから脳循環[90]，末梢循環[91]および心筋内酸素濃度[92]など各種の臓器にも広く応用されている。

著者は Brown-Pearce 腫瘍移植家兎および Rhodamin 肉腫移植ラッテについて常温のもとで，それぞれの腫瘍と筋肉との相対酸素圧の関係，更には健康雄性家兎の各種臓器組織の相対酸素圧を測定して比較検討した。

第1項　Brown-Pearce 腫瘍

本実験に先立ち第2章に記載したように，雄性家兎をミンタールにて麻酔したのち電極を挿入する大腿部を剃毛して，大腿筋肉組織と移植腫瘍組織に電極を挿入して相対酸素圧を測定した。

実験成績は表2の如く，5例いずれも腫瘍組織の相対酸素圧は筋肉組織の相対酸素圧より低く，健常組織の83～90%平均89%を示し，腫瘍組織は低酸素状態にあることを示している。

表2　Brown Pearce 腫瘍の相対酸素圧

No.	健常組織相対酸素圧 ⓐ	腫瘍組織相対酸素圧 ⓑ	ⓑ/ⓐ
1	57	49	86
2	56	50	89
3	36	32	89
4	42	38	90
5	53	47	89
平均			89%

第2項　Rhodamin 肉腫

ついで，Brown-Pearce 腫瘍と同様に Rhodamin 肉腫の相対酸素圧をも測定した。第2章中に記載した如く，Rhodamin 肉腫を移植したラッテをミンタールで麻酔し，腫瘍移植側大腿並びに健康側大腿部をそれぞれ剃毛し，腫瘍内およぞ筋肉内に電極を挿入して相対酸素圧を測定した。

その結果は表3に示す如く，腫瘍組織の相対酸素圧は6例いずれも筋肉組織のそれよりも低く，68～75%平均71%を示して家兎の Brown-Pearce 腫瘍同様低酸素状態にあることが認められた。即ちレ線照射の影響を酸素効果の面よりみれば，健常組織のレ線照射障害を招きやすいことが認められるように思われる。

第3項　腫瘍の横断相対酸素圧

前述の各腫瘍は発育に伴い腫瘍内に流入する血液量は，腫瘍周囲組織と中心部ではおのずから異なること

表3　Rhodamin 肉腫の相対酸素圧

No.	健常組織相対酸素圧 ⓐ	腫瘍組織相対酸素圧 ⓑ	ⓑ/ⓐ
1	38	27	70
2	32	22	69
3	22	15	68
4	20	15	75
5	20	14	70
平均	38	26	71%

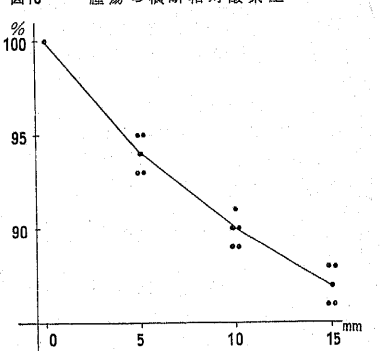
が考えられ，従つて腫瘍組織の相対酸素圧測定にはある一定の部位を使用する必要があろう。そこで腫瘍の横断相対酸素圧を測定した。前述の如く，家兎に移植した Brown-Pearce 腫瘍を用いた。家兎にはミンタール麻酔を行い，測定に際しては電極は測定しながら順次腫瘍内に深さを進め，抜去しないように注意した。

測定結果は（表4，図16）に示したが，筋組織から腫瘍周囲組織に行くに従つて全例ともに相対酸素圧は

表4　腫瘍の横断相対酸素圧

No.	0 mm	5 mm	10 mm	15 mm
1	100	95	89	88
2	100	93	91	89
3	100	94	90	89
4	100	95	90	87
5	100	93	89	88
平均	100	94	90	88

図16　腫瘍の横断相対酸素圧



徐々に下降し，表2に示した Brown-Pearce 腫瘍内酸素圧に達するまでにはなお腫瘍周囲組織は約 1cm 以上 1.5cm 以内の厚みをもつて，腫瘍組織に連続していることが理解される。

第4項　Brown-Pearce 腫瘍移植家兎の血液 O_2 含量並びに CO_2 含量

第2章に記載した如く担 Brown-Pearce 腫瘍家兎の耳静脈より血液を採取し第2章第2節第2項の方法により測定した。

血液採取の際，気泡の混入を防ぐと同時に血液の呼吸を防止する目的で弗化ナトリウムを混ぜ血液を氷室に貯えた。

測定結果は表5に示したが，O_2 含量は各例共 15 vol/% 前後で，CO_2 含量は 40～50vol/% であつて，担腫瘍家兎では軽度のアチドージスの状態であると思われる。

表 5　担 Broun-Pearce 腫瘍家兎血液 O_2 および CO_2 含量

No.	P_1	P_2	P_3	vol/% CO_2(含)	vol/% CO_2(含)
1　F22	166	85	51	41.116	16.280
2　F19	199	76	42	63.838	16.280
3　F20	175	77	46	50.313	14.810
4　F21	156	74	45	41.116	16.280
5　F18	156	74	45	41.116	13.830
6　H2	162	79	49	43.821	14.610
7　H6	171	73	43	51.936	14.610
8　H7	151	65	43	45.444	10.890
9　I5	155	87	54	34.335	15.042
10　I5	154	92	55	32.820	16.472
11　I6	180	83	51	51.205	13.776

第5項　家兎の各種臓器別相対酸素圧

約 2.0kg 前後の健康雄性家兎を第2章第2節第1項に記載した如く，ミンタールにより麻酔を行い，家兎の各臓器の相対酸素圧を測定し，レ線感受性を酸素圧の面より推察した。腹部臓器は開腹して電極を挿入し，骨髄は骨穿刺をしてから電極を挿入した。なお，これらの家兎は約半日間絶食後測定した。

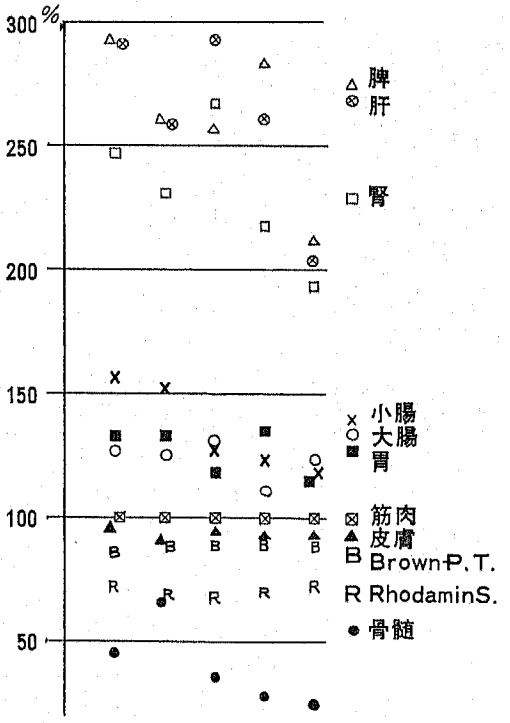
測定結果は（表6，図17）に示す如く，相対酸素圧は筋肉組織を 100 % として考えると，肝および脾が最も高く筋肉のそれに比して約 2.5 倍の値を示している。次いで腎も肝，脾に近い値を示している。消化管中では，相対酸素圧は，小腸が最も高く次いで胃，大腸の順に低くなるが，なお筋肉の相対酸素圧より約30 %前後高い値を示している。皮膚の相対酸素圧は筋肉のそれより約10%低い値を示しており，Brown-Pearce 腫瘍および Rhodamin 肉腫は皮膚よりわずかに低い値をとり，更に骨髄の相対酸素圧は筋肉のそれの約 $^1/_2$ の値を示すに過ぎない。

これらの関係から各臓器のレ線感受性をある程度推測することができ，また低体温時の酸素圧もまた低体温法が表面冷却法による関係より，腹部内臓器は余り低下しないことが想像される。

表 6　各種臓器別相対酸素圧

No.	肝臓	脾臓	腎臓	小腸	胃	大腸	筋肉	皮膚	B・P	R・S	骨髄
1	292	294	247	156	133	127	100	96	86	75	45
2	254	256	231	152	133	126	100	91	89	72	65
3	294	287	263	126	118	130	100	95	90	70	55
4	256	258	218	122	135	124	100	92	89	69	48
5	204	213	193	119	115	110	100	93	89	68	44

図17　臓器別相対酸素圧



第2節　低体温麻酔下の腫瘍組織と健常組織の相対酸素圧の移推

第2章に述べた Brown-Pearce 腫瘍を大腿筋肉内に移植された実験家兎に低体温麻酔を施行し，第2章

第3項に記載した如く，健常組織と腫瘍組織内にそれぞれ電極を挿入して，体温の下降に伴う相対酸素圧の推移を測定した。この際，麻酔剤により比較的強い呼吸抑制を受けたまま家兎を自然呼吸にまかせた自然呼吸群と気管切開を行つて積極的に酸素を 500mℓ/min 流して麻酔中酸素を附加した酸素附加群の2群に分けて実験を行つた。

測定温度は，麻酔が緩徐法であり温度勾配が少ないと思われるので直腸温で測定した。直腸温37度で測定を開始し，体温の下降に伴い，以下2度毎に測定して27度に及んだ。

第1項　自然呼吸群

結果は（表7，図18）の如く，37°C の時の相対酸素圧の値を100%とすると，直腸温の下降に伴い健常筋肉組織の相対酸素圧は急激に下降し，既に 35°C で53～86%平均73%を示し，腫瘍組織のそれより低かつたものは3例を算え，平均で4% の低下である。33°C では健常筋肉組織は37～73%平均56%で，腫瘍組織の52～81%平均64%に比較して低下の度は強い。しかしなお2例に腫瘍組織のそれより高値を示すものがあつたが，その差は極めて僅少であつた。31°C 以下に至ると全例健常組織の相対酸素圧は腫瘍組織のそれより低下した。

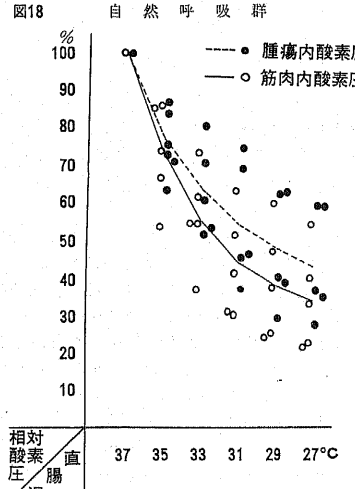
また，低体温に伴う相対酸素圧の低下は健常組織，腫瘍組織共に 37～35°C 迄は比較的急速であるが，35°C を越えると次第に低下の程度はやや緩徐となり，健常組織と腫瘍組織の差が次第に大きくなつて行く傾向を示した。

表7　　自　然　呼　吸　群

直腸温 / No.	37°		35°		33°		31°		29°		27°	
1	00	100	53	64	37	52	32	46	26	41	24	37
2	100	100	86	76	55	61	34	38	25	31	23	28
3	100	100	67	84	62	81	52	75	48	65	41	60
4	100	100	74	73	55	53	42	47	37	40	34	36
5	100	100	85	87	73	71	64	70	60	66	55	60
平　均	100	㊿	73	㊼	56	㊶	45	㊾	39	㊾	35	㊹

○印：腫瘍組織

図18　　自　然　呼　吸　群



第2項　酸素附加群（表8，図19）

500mℓ/min の酸素を気管内に流して体温を下降させて行くと，健常組織および腫瘍組織の相対酸素圧の変動は自然呼吸群と比較してかなり異つた様相を示す。

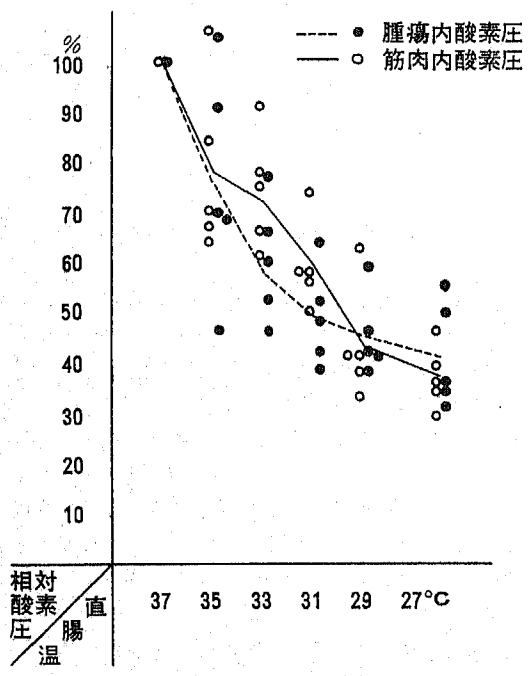
即ち 35°C の健常組織の相対酸素圧は 64～106% 平均78% で自然呼吸群の 53～86% に比してもかなり高い。しかも腫瘍組織のそれは 46～105% の変動を示してその値は極めて区々であり，健常組織の方が高値を示したものは3例であるが，その差は著しい。ついで 33°C に至ると，健常組織では 56～91% 平均72% でなお4例が腫瘍組織より健常組織の相対酸素圧は高いか，その差は次第に小さくなり始めてくる。31°C ではなお4例が健常組織相対酸素圧の高値を示すものがあるが，各々の値，平均値ともに差を縮めており，自然呼吸群の全例において既に健常組織相対酸素圧が腫瘍のそれより下降しているのと比較すれば，その変化は著しい。29°C に至ると始めて1例のみ腫瘍組織より高値を示すのみで各例わずかながら低値を示し，平均でも始めて腫瘍組織より健常組織の酸素圧は低下してくるが，一般になお各自然呼吸群に比して酸素圧の変動は余り一定の傾向を示さずに徐々に下降して行く。即ち，直腸温下降時自然呼吸に任せ酸素附加など呼吸管理を行わなければ，酸素圧は一定の傾向をもつて下降して行くが，ひとたび呼吸管理を行うと酸素圧の下降の程度は不規則で，一般には 37～31°C 迄では却つて健常組織の相対酸素圧の方が異常に高まる例が多く，deep hypothermia の29°C に至つて，ようやく所期の目的にかなつた健常組織の相対酸素圧は腫瘍組織のそれより低値を示すに至り，臨床例に低体温麻酔下レ線照射を応用する意義が現われると解釈される。

表 8　　酸素附加群

直腸温 / No.	37°		35°		33°		31°		29°		27°	
1	100	100	70	91	75	55	58	48	41	46	29	50
2	100	100	64	46	56	46	50	39	38	38	36	31
3	100	100	67	105	61	77	56	64	33	59	39	55
4	100	100	84	70	78	61	58	42	41	42	34	36
5	100	100	106	69	91	52	74	52	63	41	46	34
平均	100	⑩⑩	78	⑦⑥	72	⑤⑧	59	④⑨	43	④⑤	37	④①

○印：腫瘍組織

図19　　酸素附加群



第4章　総括並びに考按

癌の放射線治療が，癌組織と健常組織の放射線感受性の差違に立脚して行われているのは論を待たないが，放射線障害をいかにして少くするか多くの方法が考えられているが，いずれも充分でなく，現状では癌組織の放射線感受性をいかにして高めるかということより，むしろいかにして健常組織の障害を少なくするかに重点が置かれている。

一般に放射線の生体に及ぼす影響は，組織に含有する水に対する作用，即ち細胞の構成々分たる水に放射線エネルギーが与えられることによつて始まるとみられている。

放射線が細胞に照射されると，細胞に含まれる水は電離されて，活性化された遊離の H·OH· 基となり，強い酸化還元作用を示す。これが生体の構成々分たる組織細胞の種々の化合物と反応して，細胞毒として働く。更にこれらに酸素が溶存すると HO_2· の遊離基が生じ HO· 基に比較して作用が遙かに持続的であるので，大きな障害原因になるとされている⑥③⑥④。

このように放射線照射による障害は，各々の組織並びに臓器の放射線感受性に基いており，根本的には細胞の放射線感受性の問題であるとされ⑩〜㉙㊸，更にまた細胞の感受性が酸素の溶存により著しい影響を受けるとされており，これらの事実は酸素効果として既に知られているところである⑩〜㉖。

Bloom⑯は，胃腸管に放射線照射を行つた場合の組織学的障害の程度が十二指腸，小腸，胃，大腸の順に少なくなることを述べているが，著者の実験からも組織の相対酸素圧が胃腸管に関しては，小腸，胃，大腸の順に低くなることよりみて，臓器の放射線感受性に酸素効果が大きな役割を演じていることを明らかに示している。

一方，肝，脾および腎は胃腸管よりも約2.5倍の相対酸素圧を示すのは，血流量が豊富なためであろう。これに反して骨髄の相対酸素圧は血管の分布に乏しいため極めて低い値を示すものであろうと思われる。又，低体温下レ線照射は，常温下に比較して，皮膚あるいは皮膚創傷，肉芽創に障害を与えることは極めて少いが，深部組織に入り，肺，心にレ線を照射するときには，低体温下照射でも障害の軽減は皮膚，皮下組織ほど期待できなくなつてくることは，著者の実験での各臓器の相対酸素圧からも充分首肯できることである。

酸素効果は，健常組織のみならず腫瘍組織にも適用されている⑲⑳㉓㉔。

即ち，Gray⑲⑳，Thomlinson⑥⑥⑥⑦らによれば，腫瘍細胞は健常細胞に比して低酸素状態にあると述べているが，著者の実験でも，Brown-Pearce 腫瘍と Rhodamin 肉腫共に健常筋組織の相対酸素圧に比較すれば，それぞれ89%と71%であり低い値を示している。その理由としては腫瘍塊の周囲は毛細血管が発達しているが，腫瘍の中心部までは毛細血管が入つていないため，充分な酸素の供給が受けられず低酸素状態にあると考えられる。一方著者は Brown-Pearce 腫瘍について腫瘍を横断する状態で相対酸素圧を測定したが，健常筋組織から腫瘍の周囲組織に向うに従つて相対酸素圧は徐々に減少し，腫瘍の中心部は更に少ないことを確め得た。

このように腫瘍組織の酸素濃度が健常組織に比して

低いので，腫瘍の酸素濃度を高めて放射線感受性を高めようとする研究が行われてきた。即ち腫瘍周囲に分布する毛細血管内の酸素圧を高めて，腫瘍組織の放射線感受性を高めようとするもので[20][22][24]，坂本[27]は酸素を加圧することによつて腫瘍組織の酸素圧がいかに変化するか実験的に確めている。即ち酸素を3気圧加圧したときに，健常組織の相対酸素圧は4倍に増加するが，腫瘍組織のそれは，1.8倍になるに過ぎない。その結果，酸素効果を期待しての治療比の改善は期待し得ないとしている。

一方，健常組織を低酸素状態にして放射線障害を軽減しつつ効果を期待する方法として，Hempelmann[69]は，常温下でも窒素中ならば低酸素状態が得られることを述べ，感受性の低下が期待できるとしている。また，Evans[101]は，呼吸あるいは血液循環状態の抑制によつても低酸素状態が得られると述べている。しかしながら，これらの方法を安全に人体に応用することはむずかしい。そこで梅垣らは，人体で安全に低酸素状態を得る方法として低体温麻酔[28]～[30]を応用した。即ち，低体温下では体温の下降とともに次第に生体組織は低酸素状態となり放射線の感受性は低下するが，腫瘍組織は健常組織に比較して相対酸素圧の低下が軽度であるために相対的に腫瘍組織の酸素圧は高まり放射線の感受性が増して治療比の改善が期待できるとしている。

このような低体温下における低酸素状態は渡辺ら[70]によると27°Cで常温の約50%になり，林[31]は31°Cで常温の50%，29°Cで約30%であつたと報告し，また津田[71]は，成熟家兎における低体温下の皮下組織の酸素分圧が32°Cで約$1/2$，26°Cで常温時の$1/3$に低下することを認めている。著者の実験では，自然呼吸群では31°Cで常温の50%弱，29°Cで約30%であり，酸素附加群では31°Cの酸素圧は常温の約60%で29°Cでは40%弱であつた。また Weies もラツテの睾並びに睾丸の酸素分圧が低体温時には著しく低いことを認めている。

このような低体温下，冬眠下の放射線照射の影響に関する実験的研究は，Langendorff[72]，Smith[73]，Lewis[74]，Hiltemann[75]，Strangeway[76]らにより恒温動物変温動物について行われ，本邦においても足沢[77]，芦沢[78]，井上[79]，梅垣[28]～[30]，小林[80]～[82]らの研究がある。これらの研究の多くは，生存率，組織像，血液像などより，低体温下では放射線障害が軽減すると述べ，生体の低酸素状態によるものとしている。既に述べた如く梅垣，小林ら[28]～[30][80]～[82]は低体温下レ線照射を一部臨床的にも応用して，レ線障害が全身的にも局所的にも少なく，腫瘍に対するレ線効果は著しかつたと報告している。

著者らの教室でも，林[31]が犬を用いて低体温下に胃腸吻合創にレ線照射を行い，常温下照射群に較べレ線障害が少なく，吻合創の治癒が良好であつたとしている。斉藤[32]も，家兎を用いて低体温下にレ線照射を行い，全血凝固時間の延長，血小板の減少，血清トロンボプラスチン形成能の減少，第Ⅶ因子の減少などを認めたが，これらの減少の度合は常温と比較して少ないと述べている。小山田[33]は家兎皮膚におよぼす影響について，大矢[34]は術前照射の創傷治癒におよぼす影響に関して，家兎の縫合創および肉芽創を用いて実験的研究を行つているが，常温下レ線照射に比して低体温下レ線照射は障害が少ないと述べている。この他，山本[35]は肺に関して，仲座[36]は心臓について，低体温下では常温下に比して，障害が少ないことをそれぞれ述べている。

一方足沢[77]は放射線照射の皮膚への障害の軽減をはかる目的で，津田[71]は全身冷却照射法への一段階として，それぞれ局所冷却照射法を応用しているが，放射線照射による障害そのものが全身的であり，既に低体温麻酔そのものが比較的普及した現在，これらの方法は大きな期待が持てないように思われる。

一般に低体温麻酔においては，新陳代謝低下の現われとしての酸素消費量の減少があり，呼吸抑制とあいまつて低酸素状態となる。さて現在のところ動物実験の可能な実験腫瘍は家兎以下の小動物に使用される。従つてこの際問題となるのは呼吸管理である。臨床的に低体温麻酔を行う場合には，終始充分な呼吸管理を行つており，低体温下にレ線を照射する際にも呼吸管理は充分である。この点，ラツテの如き小動物では，充分な呼吸管理を行うのは困難であり，家兎以下の動物実験では低体温麻酔時には酸素の供給は充分でない。そこで著者は呼吸管理をしやすい家兎に移植可能な Brown-Pearce 腫瘍を選んで，家兎を使用して最も臨床例に近い状態で低体温麻酔下の健常組織と腫瘍組織の相対酸素圧の推移を追求したものである。即ち，Brown-Pearce 腫瘍移植家兎を自然のまゝの呼吸にまかせて低体温化をはかつた自然呼吸群と気管切開を施して酸素を附加した酸素附加群に分け実験を行つた。

自然呼吸群では，低体温麻酔下の健常組織と腫瘍組織の相対酸素圧の推移は，梅垣[28]らも述べている如く，腫瘍組織の相対酸素圧の低下が健常組織のそれに比して軽度のために相対的に腫瘍組織の感受性が高まる。その結果，低温による新陳代謝，内分泌腺の抑制

[83]とあいまつて，レ線障害が少なく，腫瘍の放射線感受性の増加が期待しうることを確め得た。

しかしながら，低体温麻酔では複雑な生体反応を示し，冷却法あるいは使用麻酔剤による影響は免れえない。そこで表在組織と身体内部組織との温度勾配の少ない緩徐法による低体温麻酔を用いた[45][46]。この方法は比較的呼吸抑制が少なく，代謝抑制は急速法に比して強いとされている。次に麻酔剤として著者が用いたPentobarbital Sodium は，低体温麻酔では呼吸抑制がエーテルなどに比較すると強いが，酸素消費量の減少は弱い[45][46]。

先にも述べた如く，正常組織の相対酸素圧が腫瘍組織のそれに比して下降の程度が強いのは，腫瘍組織に比して血管分布に富み，血流が豊富なためである[20][69]。

一方，気管切開を施した酸素附加群で，たしかに自然呼吸群とは異り，35°Cから31°Cまでは健常組織の相対酸素圧は腫瘍組織のそれに比して下降の程度が緩徐で且つ軽微であるため，むしろ腫瘍組織の酸素圧の方が高まることになる。しかし29。C 以下になると健常組織の相対酸素圧が腫瘍組織のそれに比して低くなつてくる。このことは次のように考えられる。動脈血酸素飽和度は，純酸素人工呼吸中で90%以上とされている。しかし，一般に体温が下降すると血液のヘモグロビン解離曲線は左方に移動して，一定の酸素圧があつても，血中の酸素は組織内を移行しないとされている[85]。しかしながら，血液温度の下降は血中に物理的に溶解する酸素量を増大させる[86]。一方冷却初期では，生体の防禦反応はいぜん旺盛で呼吸は多く若干の増強を示すのとあいまつて健常組織の相対酸素圧が腫瘍のそれに比してむしろ高まるものと思われる。Byon[87]，Bloom[65]，Clayton[88]なども，同様に血漿中に溶解する酸素量と低体温による新陳代謝の低下のためにレ線感受性は，健常組織の方がむしろ増大すると述べている。

しかし，Deep hypothermia では，低温による呼吸抑制が強く現れ，一回呼吸量，換気量が32°C 前後より急激に下降することから[45]，アノキシアの状態になるものと思われる。著者の実験でも，酸素附加群が33°C のあたりから健常組織の酸素圧が急激に下降することを確め得た。この結果，29°C に至つて始めて腫瘍組織の相対酸素圧が健常組織のそれに比して高まるものと思われる。

著者は以上低体温下レ線照射で33°C から31°C の mild hypothermia では充分酸素を附加しても酸素効果の点から考えるならば治療比の改善は期待しえない。29°C 以下の deep hypothermia に至つて始めて治療比の改善が期待できるのではないかと思う。

いずれにしても，低体温時純酸素吸入を継続しても，組織細胞には細胞内低酸素症ともいうべき退行性変化が認められる[89]というが，酸素の充分な供給は重要であり，細胞の放射線感受性は酸素効果ばかりでなく，その他ストレス並びにそれによる内分泌の変化あるいは組織破壊産物などの諸要因もあると思われるので，今後の研究に待つところが多い。

第5章　結　　語

悪性腫瘍に対しては，今日手術療法のみでなく，放射線療法あるいは化学療法を併用する機会が多い。ことに近年，放射線術前照射が唱えられるようになつたが，この際，放射線障害を軽減し治療比の改善を期待して，低体温麻酔下放射線照射が報告されているが，本法についての基礎理論である酸素効果の面より，改めてBrown-Pearce 腫瘍移植家兎および Rhodamin 肉腫移植ラツテを使用して，組織相対酸素圧を測定し，次の結果を得た。

(1) Brown-Pearce 腫瘍移植家兎並びに Rhodamin 肉腫移植ラツテの両者ともに，腫瘍組織の相対酸素圧は健常筋組織のそれに比して低い。

Brown-Pearce 腫瘍移植家兎では，健常筋組織から腫瘍周囲組織に，更に腫瘍中心部に向うに従つて，組織の相対酸素圧は減少する。

(3) 成熟健康雄性家兎を用いて各種臓器別相対酸素圧を測定すると，肝，脾が最も高くて，筋肉の相対酸素圧の約2倍半の値を示し，更に腎もそれに近い。消化管の中では，小腸，大腸の順で相対酸素圧が低くなるが，なお筋肉のそれに比して30%高い。また皮膚は筋肉より10%低い値を示しており，骨髄は筋肉に比して約 1/2 の値を示すに過ぎない。

(4) 低体温下で，健常筋組織と腫瘍組織の相対酸素圧の推移をポーラログラフ法を用いて測定すると，自然呼吸群においては，体温の下降に伴い健常組織の相対酸素圧は急激に低下するが，腫瘍の酸素圧の低下は緩徐であるため，却つて腫瘍組織のそれは高い値を示し，ことに31°C 以下ではその差も著しくなつた。

他方，気管切開を行い 500mℓ/min の酸素附加群では，35°Cから31°C までは健常筋組織の酸素圧の低下は緩徐で且つ軽微であるため腫瘍組織のそれより高いが，29°C 以下になるとはじめて健常組織の酸素圧は腫瘍組織のそれより低値を示した。

以上，ポーラログラフ法を用いて，低体温下レ線照射の基礎理論である酸素効果の面より，2,3の検討を

加えたが，臨床例に低体温下レ線照射を応用する場合は充分呼吸管理が行われているため，従来の動物実験とは異り，mild hypothermia では腫瘍の相対酸素圧より周囲健常組織の酸素圧の方が高く，酸素効果の面からみても低体温下レ線照射の治療比の改善を期待し得ず，29°C 以下の deep hypothermia に至つてはじめて治療比の改善が期待し得ることを実験的に確め得た。しかし，放射線感受性が酸素効果のみで論じられるのではなく，今後の研究に待つところが多いと思われる。

稿を終るに臨み，御懇篤なる御指導，御校閲を賜つた恩師．里子直行教授，直接御指導を頂いた小林滋助教授並びに組織所見で御校閲を頂いた本学第2病理学教室那須毅教授，ポーラログラフ法で指導を頂いた文理学部化学教室北沢千和助手に万腔の謝意を表する。

なお本論文の要旨は，昭和40年4月，第65回日本外科学会総会で発表した。

文　献

①Reichenmüller, H: Strahlntherapie **89**: 4, 1952　②Kohler, A: Strahlentherapie, **103**: 342, 1957　③Cliffton, E. E., et al.: Cancer, **13**: 37, 1960　④Stearns, M. W., et al.: Surg. Gynec. & Obst., **112**: 715, 1961　⑤金田弘・他：信州医誌，**4**: 185, 1955　⑥田代勝州・他：日臨外会誌，**20**: 43, 1959　⑦山田栄吉・他：日外会誌，**61**: 1083, 1960　⑧中山恒明・他：日本臨床，**19**: 1001, 1961　⑨中山恒明・他：外科，**23**: 755, 1961　⑩柳沢文徳：外科，**24**: 570, 1962　⑪柳沢文徳・他：日外会誌，**63**: 1077, 1962　⑫伊藤健次郎：日胸外会誌，**11**: 313, 1936　⑬松田忠義・他：日医放会誌，**23**: 120, 1963　⑭Weiswange, W. H. H.: Strahlentherapie, **103**: 518, 1957　⑮中山恒明・他：臨床放射線，**7**: 11. 1962　⑯横山英三：日胸外会誌，**11**: 852. 1963　⑰篠井金吾・他：胸部外科，**16**: 21, 1963　⑱中山恒明・他：日本癌学会，第21回総会．昭和32年　⑲Gray, L. H.: Brit. J. of Radiology, **30**: 403, 1953　⑳Gray, L. H.: Brit. J. of Radiology, **26**: 638, 1953　㉑Jrowell, D. A.: Brit. J. of Radiology, **26**: 302. 1953　㉒Hultborn, K. A., et al.: acta Radiologica Stochholm, **42**: 475, 1954　㉓Conger, A. D.: Radiology, **66**: 63, 1956　㉔Churcill-Davidson, I., et al.: Brit. J. of Radiology, **30**: 406, 1957　㉕松本澄：日医放会誌，**18**: 1056, 1958　㉖麥田豊彦：日医放会誌，**19**: 105, 1959　㉗坂本良雄：信州医誌，**8**: 1505, ㉘梅垣洋一郎・他：日医放会誌．**21**: 460, 1961　㉙梅垣洋一郎・他：日医放会誌，**21**: 462, 1962　㉚梅垣洋一郎・他：日医放会誌，**21**: 462, 1962　㉛林家賛：信州医誌，**12**: 18, 1963　㉜斉藤元康：信州医誌，**13**: 698, 1964　㉝小山田恒雄：信州医誌，**31**: 590, 1964　㉞大矢明：信州医誌，**13**: 722, 1964　㉟山本英敏：信州医誌，**13**: 745, 1964　㊱仲座勇：信州医誌，**13**: 783, 1964　㊲梅田真男：癌，**43**: 120, 1952　㊳梅田真男：癌，**46**: 369, 1955　㊴Brown, W. H., et al.: J. Exper. med., **37**: 601, 1923　㊵Pearce, L., et al.: J. Exper. med., **37**: 631, 1923　㊶Stewart, H. L., et al.: Transplantable and transmissible tumors of animals, atlas of tumor pathology, Sect X Ⅱ, Fascicle 40, 355, Washington, A. F. I. P., 1953　㊷Montogomery, H., et al.: J. Clin. Invest, **29**: 1120, 1950　㊸関清・他：呼吸と循環，**10**: 13, 1961　㊹Grunssner, G., et al: Strahlenther, **1000**: 241. 1956　㊺豊島純三郎：麻酔，**7**: 264, 1958　㊻豊島純三郎：麻酔，**8**: 403, 1959　㊼Bigelow, W. C., et al.: Am. J. Pysiol., **160**: 125, 1950　㊽Natelson, S.: Microtechniques of clinical chemistry, charles C. Thomas, Publisher, Illinois, 318　㊾柴田進・他：日常臨床生化学定量法，中山書店，東京，1963　㊿Davis, P. W. & Brink, F: Jr. Rev. Sci Mst., **13**: 524, 1942　(51)Dutton, H. J., et al.: Am. J. Botany, **28**: 516, 1941　(52)Cater, D. B., et al.: Acta Radiologica, **58**: 401, 1962　(53)Nunn, J. F.: Brit. J. Anesth., **34**: 621, 1962　(54)Sugioka, K., et al: Anesthesiology, **21**: 135, 1960　(55)Kreuzer, E. D., et al: J. Appl. Physiol., **15**: 77, 1960　(56)望月政司：生体の化学，**3**: 312, 1952　(57)Heyrovsky, J.: Archiv. Hem.; **5**: 163, 1931　(58)Karsten, K. S.: Am. J. Botany, **26**: 855, 1939　(59)Dutton, H. J., et al.: Am. J. Botany, **28**: 516, 1941　(60)山根至二：日循誌，**23**: 633, 1959　(61)関清：呼吸と循環，**7**: 1003, 1959　(62)関清：方法と装置，**9**: 685, 1961　(63)森脇五郎・他監修：放射線生物学，裳華房，東京，1959　(64)Spear, F. G.: Radiations and Living and Cells, Company & Hall, London, 205, 1953　(65)Bloom, W.: Histo-Pathology of Irradiation. Mc Graw-Hill Book Company, New York, Tronto, London. Div. IV, Vol. **221**, 502, 1948　(66)Thomlinson, R. H. & Gray, L. H.:

Brit. J. Cancer, 9: 539, 1955　⑰Scott, O. C. A.: Brit. J. Cancer, 11: 130, 1957　⑱Storer, J. B. & Hempelmann, L. H.: Am. J. Physiol., 171: 341, 1952　⑲Evans, T. C., et al.: Radiology, 38: 201, 1942　⑳渡辺　晃：日外会誌, 58: 1676, 1957　㉑津田達雄：信州医誌, 13: 816, 1964　㉒Langendorff, H., et al.: Strahlenther, 94: 411, 1954　㉓Smith, F., et al.: Strahlenther, 94: 411, 1954　㉔Benvenuto, R. & Lewis, F. J.: S. Forum, 10: 588, 1959　㉕Hiltmann, H.: Strahleuther, 96: 458, 1955　㉖Strangeway, T. S. P., et al.: Proc. Poy. Soc. B., 102, 1927　㉗足沢三之介：日医放会誌, 15: 161, 1957　㉘芦沢　昭：日医放会誌, 19: 1416, 1959　㉙井上政之：日医放医会誌, 4: 12, 1943　㉚小林滋・他：日外会誌, 63: 1076, 1962　㉛小林滋・他：日胸外会誌, 11: 258, 1963　㉜小林滋・他：日外会誌, 64: 905, 1963　㉝豊島純三郎：麻酔, 8: 522, 1959　㉞岡　厚：麻酔, 8: 522, 1959　㉟Penrod, K. E.: Am. J. Physiology, 114: 79, 1951　㊱Adolph, E. F.: Am. J. Physiol., 116: 75, 1951　㊲Byon, Y. K., et al.: J. Appl. Physiol., 16: 827, 1961　㊳Clayton, B. E., et al.: Lancet, II: 906, 1961　㊴大森幸夫・他：麻酔, 6: 545, 1958