

# 放射線感受性と組織内酸素分圧に関する基礎的研究

昭和40年11月30日 受付

信州大学医学部産科婦人科学教室

(主任: 岩井正二教授)

大学院学生 上 条 規 宏

## Basic studies on the radiosensitivity and the oxygen tension in tissue

Norihiro Kamijo

Dept. of Obst. & Gynec., Faculty of Medicine,  
Shinshu University  
(Director: Prof. S. Iwai)

### 第1章 緒 言

悪性腫瘍の放射線治療は今日顕著な改善効果が挙げられつつあるが、尚問題も多く残されている。現在の放射線療法を更に進展させる為には多くの壁を破る必要性があり、中でも放射線感受性に関する問題は最も基本的なものの一つである。

しかるに腫瘍組織の放射線感受性にはなお未知の点が多く、酸素、温度、pH等<sup>⑦②③</sup>その複雑な関係の究明は何れも非常に困難な点が少ない。この中酸素に関しては既に1933年 Crabtree, Cramer<sup>③</sup>が細胞の線感受性を左右する一因子として注目して以来、今日迄多数の検討が実施され、細胞の線感受性は細胞周囲に溶存する酸素の量により著しい影響を受けると云うことが明らかにされている<sup>④⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿</sup>。更に、かかる酸素の効果<sup>⑩⑮</sup>は腫瘍細胞に於ても同様にみられる<sup>①④⑤⑩⑪⑬⑭⑮⑲㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿</sup>ことが確認され Gray<sup>⑩⑪</sup>, Thomlinson<sup>④</sup>等も腫瘍組織内酸素分圧が正常組織より低いことを指摘し、Churchill-Davidson<sup>④</sup>等は腫瘍内酸素分圧を高めることにより放射線感受性を向上させようとの試みを行つている<sup>⑤⑩⑬⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿</sup>。

然しこの様に線感受性が腫瘍内酸素分圧と関連性を有するとしても、個々の腫瘍の酸素分圧の高低をそれ等の感受性に直接結びつけ得るか否かは今日尚明確でない。

今回著者も腫瘍の放射線感受性と腫瘍組織内酸素分圧との関連性に関し、腫瘍内酸素分圧を主体に2~3の面から基礎的検討を実施し興味ある知見を得たので今日迄の成績概要につき以下報告する。

### 第2章 腫瘍組織内酸素分圧に関する検討

先ず最初に腫瘍組織内酸素分圧に関し腫瘍内の部位による変化の有無及び各個の腫瘍に於ける酸素分圧の差異情況につき検討した。

#### 第1節 実験動物並びに実験腫瘍

実験動物は体重100gのウイスター系雌性ラット。実験腫瘍は癌研究所系ロダミン肉腫(梅田系)を使用し、之をラットの右上腿背側皮下に移植、移植後14日目より実験に供した<sup>⑭</sup>。

#### 第2節 主要実験器具

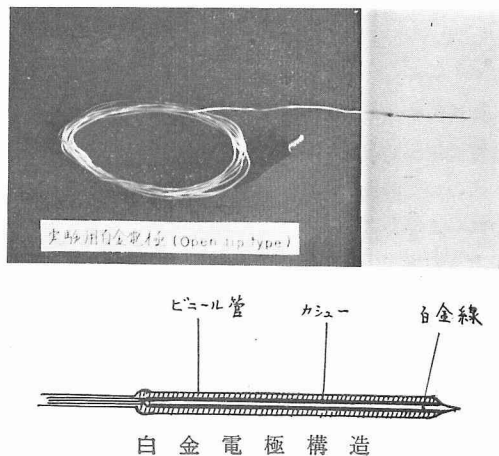
##### 第1項 測定器械

組織内酸素分圧の測定には島津製作所製オキシグラフ OX-2型を使用<sup>⑮⑳㉑㉒</sup>。

##### 第2項 電 極

測定時に最も問題となるのは電極であるが第1図の如く陰極は直径0.3mmの白金線をカシュー塗料で絶縁、先端1mmを露出させ鋭利にし残部をビニールチューブで保護する。

第1図 実験に使用せる白金電極

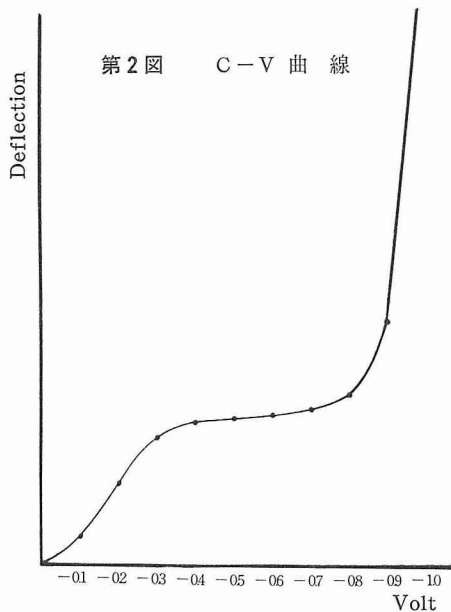


ープにて被覆せる open tip type を使用。又陽極には、銀・塩化銀の同型の電極を使用した<sup>⑧⑨⑬</sup>。

尚実験に使用する open tip type 白金電極についての2～3の基礎的検討成績は次の如くである。

#### 第1目 電流電圧曲線

先ず本電極の電流電圧曲線は第2図の如くで-0.4～-0.8Vの間ではほぼ plateau を形成する。既知の物質でかかる-0.4～-0.8Vの間に拡散限界電流を示すものは酸素、チタン、カドミウムがあるが、後2者は何れも生体内には存在しないと考えられるから、この間の一定電圧下に於ける変化は酸素の変化を示すものと考えてよいと思はれる<sup>②⑦⑨⑬</sup>。



直径0.3mm 白金電極  
正電圧 +0.7V  
負電圧 -0.0Vより-1.0Vまで  
酸素飽和 リンゲル液

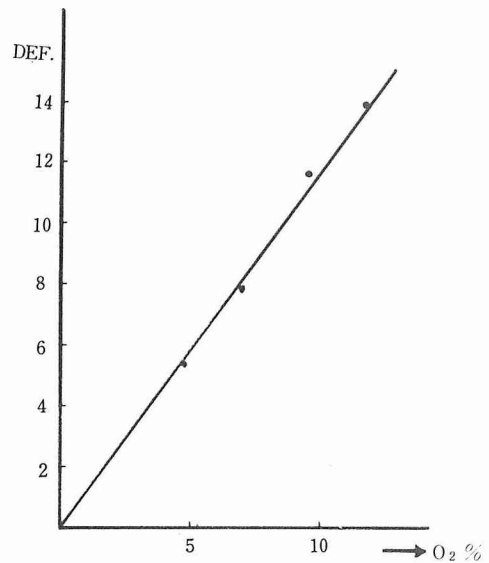
#### 第2目 Calibration

次に本電極を用い種々の濃度の酸素を含む溶液につき電流電圧曲線を求めると、夫々の拡散限界電流は第3図の如く溶液の酸素濃度と明らかに比例関係が認められた。然し之はあくまで実験溶液中の成績でその結果をそのまま生体に応用することは組織構造電極間の複雑な相互関係から慎重な検討を要する問題と考えられた。

#### 第3節 実験方法

実験ラットにミンタル 00.3g/kg 皮下注射後固定器に腹位に固定し予め抜毛消毒せる腫瘍部の皮膚に小

第3図 較正曲線



直径0.3mm 白金電極  
正電圧 +0.7V  
負電圧 -0.5V  
窒素飽和リンゲル液  
空気飽和リンゲル液  
酸素飽和リンゲル液

切開を加え陰極を、又陽極は左大腿部に同様の方法で刺入した<sup>⑥</sup>。この際極力出血を避け出血せる場合は他の部に改めて刺入した。その測定の実際の状況は第4図、第5図の如くである。

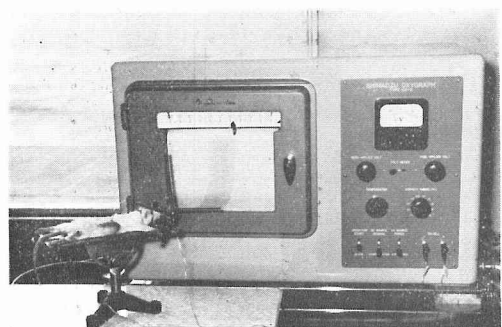
#### 第4節 実験成績

##### 第1項 筋肉内酸素分圧に関する検討

先ず腫瘍内の測定に先立ち対照となる筋肉内の酸素分圧の測定を実施した。

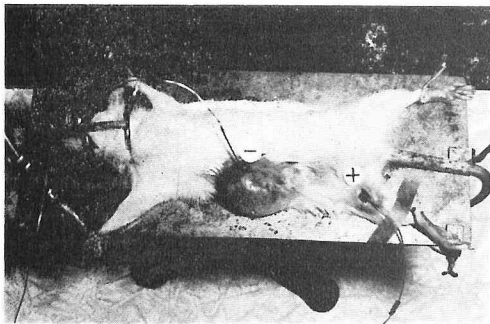
白金電極挿入後の筋肉内オキシグラムは一般に第6図の如くで酸素分圧値は電極刺入後次第に減衰し約10

第4図 測定状況



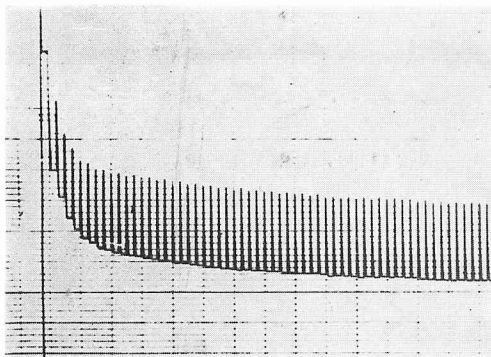
島津製オキシグラフ OX-2 型

## 第5図 測定 情 況



ロダミン肉腫に電極を刺入せる情況

## 第6図 白金電極刺入後の筋肉内オキシグラム

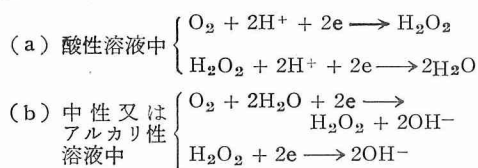


電極刺入後次第に減衰するが、10～15分にて定常状態に入る。

～15分後には定常状態に入る。

かかる現象は固体静止電極に於ける特徴であるが、刺入後減衰する理由としては一応次の様な事項が考えられる。即ち

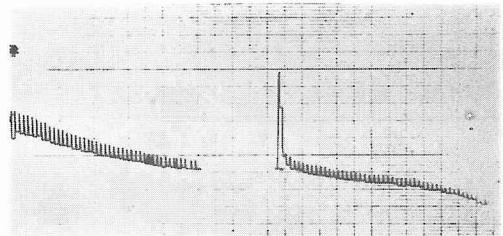
(1) 負電圧がかかった場合の電極表面に於ける変化:



即ちいづれにせよ電極挿入直後瞬間的に電極表面では酸素濃度が零になり、之を補う為濃度勾配が生ずる。之が次第に成長し一定の所で定常状態に入るが、かかる拡散層の形成が減衰する理由の一つと考えられる。

(2) その他の電極表面の変化: 更に、特に脂肪の多い組織では之が電極表面を被う為第7図の如く定常状態に入り得ない場合がある。

## 第7図 脂肪組織内オキシグラム



電極刺入後一定時間を経ても定常状態に入り得ない。

尚その他2～3の検討より実験時には次の様な事項に注意すべきことを認めた。即ち

(1) 拡散層の厚さは攪拌により減少するので電流値は大となる。従つて測定中は組織と電極の相対的運動のない様注意が必要。

(2) 0.3mm 白金電極では定常状態に入るまでに10～15分を要し、従つて本実験では電極挿入10分後の測定値を一応相対酸素分圧値としてとるのが妥当である。

(3) open tip type 電極では酸素圧の絶対値が測定出来ない<sup>(39)(40)</sup>から酸素分圧は全て健康組織との比較による相対酸素分圧によらねばならない。

従つて以下の実験に於ては腫瘍内酸素分圧は、健康組織内酸素分圧を100とし、その百分率で表わした。

(4) 又測定条件に関しては次の如く一定するのが最良と考えられた。

正電圧	+0.7V
負電圧	-0.5V
current range	5.0μA

## 第2項 腫瘍内酸素分圧に関する検討

次に最も重要な腫瘍内酸素分圧につき少しく検討した。

## 第1目 腫瘍内の任意の点に於ける酸素分圧

先ず腫瘍の各部位に於ける変動情况を知る目的で1つの腫瘍に於て任意の10点をとりその酸素分圧の情况につき検討した。なお測定点の深さを一定に保つ為、電極の露出部分が腫瘍内に没する迄とした。

5例に於ける任意の50ヶ所の酸素分圧は第1表の如くで最高値77.5%, 最小値47.6%であり平均値は51.5%±2.0から72.7%±1.8であつた。

各症例毎に平均値より大なるものを+, 小なるものを-とした際の酸素分圧の分布情况は第8図の如くでかなりのばらつきが認められた。

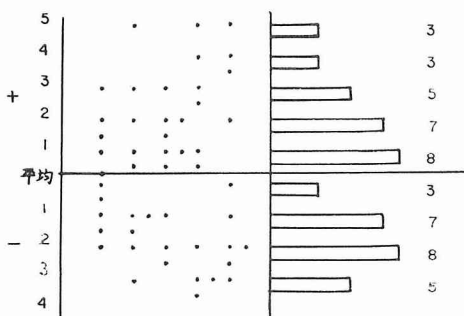
以上より一腫瘍に於ける酸素分圧値には刺入場所により多少の差があり、従つて一腫瘍の酸素分圧を示す

には少くとも数ヶ所の平均をとることが必要と考えられた。

第1表 腫瘍内の任意の点の酸素分圧

	最 高	平 均 値	最 小
1	60.4	$58.1 \pm 1.2$	55.8
2	77.5	$72.7 \pm 1.8$	68.8
3	72.9	$70.3 \pm 1.7$	67.6
4	56.0	$51.5 \pm 2.0$	47.6
5	75.4	$70.7 \pm 2.0$	67.7

第8図 腫瘍内の任意の点に於ける酸素分圧



酸素分圧値にかなりのばらつきが認められる。

## 第2目 各個腫瘍の酸素分圧

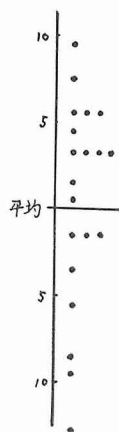
前述の結果より一腫瘍につき測定時間の関係より3ヶ所の酸素分圧を測定、その平均値をとり、20個の腫瘍につき測定を試行した。

その成績は第2表の如く最高値76.4%，最小値51.5%，平均67.2%で何れも健常組織内酸素分圧に比し低

第2表 腫瘍別酸素分圧

No.	pO <sub>2</sub>	No.	pO <sub>2</sub>
1	58.1	11	70.7
2	72.2	12	63.6
3	70.4	13	72.0
4	51.5	14	68.8
5	70.7	15	76.4
6	65.4	16	72.7
7	70.9	17	68.0
8	74.9	18	72.9
9	65.3	19	66.2
10	53.4	20	59.1

平 均 67.2%



腫瘍により酸素分圧値はかなり差を認める。

値を示すが、個々の腫瘍については大きさは略々一定でも酸素分圧値には多少の変動のみられることを認めた。

## 第3項 小 括

(1) 以上の実験成績より測定に際してはかなり慎重な操作を必要とすること。

(2) 一腫瘍内に於ける酸素分圧の平均値の幅は±2%程度であること。

(3) ロダミン肉腫に関しては腫瘍組織内酸素分圧は健常組織内酸素分圧より低く、平均67.2%であること。

等を認めた。

## 第3章 照射効果と酸素分圧に関する検討

### 第1節 照射法に関する検討

次に照射効果と酸素分圧との関連性を検討するに先立ち如何なる照射法及び線量が最も適当であるかについてロダミン肉腫を使用し2～3の検討を実施した。これに関しては既に教室の津田<sup>(4)</sup>の詳細な検討成績が出されているが、今回著者は主として体腔管による照射効果を主眼に検討を加えてみた。

### 第1項 実験動物並びに実験腫瘍

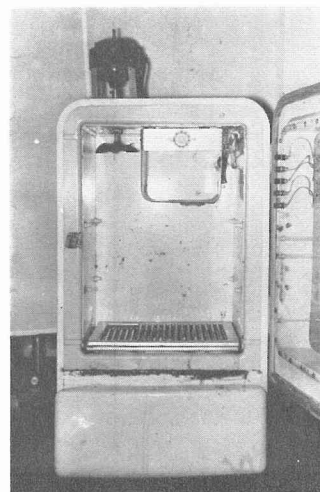
第2章と同じくウイスター系雌性ラットにロダミン肉腫を移植して使用。

### 第2項 照射装置並びに主要測定装置

レ線発生装置は島津製レ線発生装置信愛号を、又体腔管は島津製を使用した。

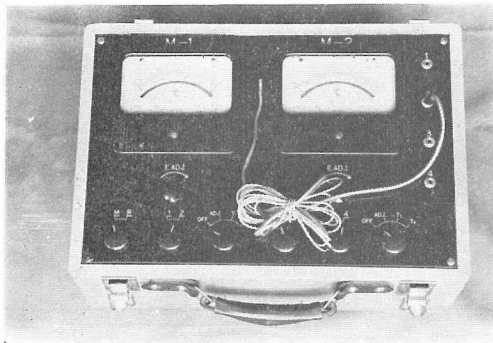
又冷却装置は教室の津田<sup>(4)</sup>の考案せる全身冷却装置を使用し、体温測定には電子医器研究所製の電子検温計、ポリエチレン型エレメントを使用した(第9図、

第9図 冷 却 装 置



第10図)。

第10図 電子検温計及びポリエチレン型エレメント



## 第3項 照射条件

島津製線発生装置 (信愛号)

管電流: 180 K V P      管電流: 15 mA  
 filter: 1.0 mm Al      F. S. D.: 25 cm  
 照射野: 直径 2 cm 円      線量率: 370 R/M

島津製体腔管

管電流: 40 K V P      管電流: 2 mA  
 filter: 1 mm Al      F. S. D.: 2.2 cm  
 照射野: 2 cm 直径円      線量率: 270 R/M

## 第4項 実験方法

移植10日目に信愛号使用例は2000 R一回照射, 体腔管は2000 R一回照射及び5000 R 5回分割照射, 2回分割冷却照射を夫々実施した。

又腫瘍体積変化は下記の Banzer の式<sup>13)</sup>にて計算し体重と共に照射前より逐日的に観察した。

$$Gt = \frac{(Lt-3)(Bt-3)(Tt-3)}{2}$$

G t: 腫瘍体積

L t: 腫瘍の長さ (mm)

B t: " 巾 (mm)

T t: " 高さ (mm)

(皮膚の厚さは3mmとし各実測値より減じてある。)

## 第5項 実験成績

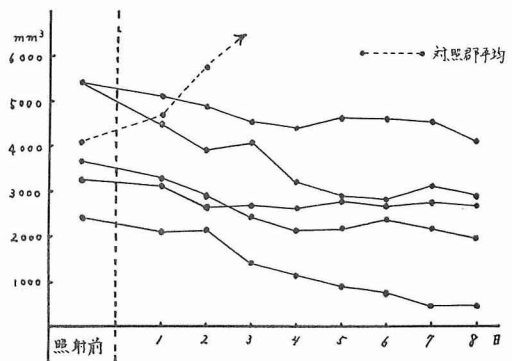
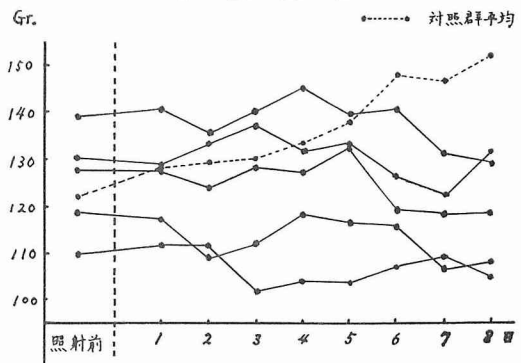
## 第1目 島津製線発生装置 (信愛号) による照射の成績

本照射法により10例に照射を行つたが, F. S. D. が25 cmである為, 腫瘍部以外を鉛板で遮蔽したものの内部臓器への被曝がかなり大で照射後4日にして殆んど動物が死亡し, この結果より本照射法は本実験には不適当と考えられた。

## 第2目 体腔管による成績

## 1) 2000 R 1回照射例

第1目の結果より内部臓器への被曝を避ける為体腔管による2000 R 1回照射を行つた。腫瘍体積の変化は第11図の如くで照射後3~4日に縮小傾向を認めるも以後著変を示さない。之に対し対照群では腫瘍体積の急速な増大が認められた。

第11図 体腔管2000 R 1回照射  
腫瘍体積変化第12図 体腔管2000 R 1回照射  
体重変化

体重変化は第12図の如くでやや減少の傾向を示すが, 著明な変化は認められない。然し対照群では漸次体重の増加を認めた。

以上より本法は明らかに腫瘍発育抑制効果があり, 且つ全身的影響の少いことを確認した。そこで更に線量を増加して, その影響につき検討を試みた。

## 2) 5000 R 分割照射例

体腔管2000 R一回照射では腫瘍の縮小も緩徐で治療量として不十分と考えられた為, 更に線量を増加し5000 R 分割照射を行い, その成績につき検討した。

## i) 非冷却5回分割照射

先ず非冷却照射群の腫瘍体積変化, 体重変化は第

13図及び第14図の如くであり、腫瘍の縮小傾向は2000R例に比し明かに著明である。即ち照射開始後10～15日で殆ど腫瘍が痕跡的となり一方体重減少は照射開始後12日目頃まで認められるが以後次第に回復する傾向を認めた。

## ii) 冷却2回分割照射

冷却照射に関しては既に教室の津田<sup>④</sup>の詳細な研究成果が発表されているが今回更に体腔管による放射線感受性検討の為の基礎的実験の一つとしてその照射効果につき再検討した。

先ず実験動物を冷却装置に入れ直腸温30°Cまで冷却、冷却直後体腔管により2500Rの照射を実施し5日後全く同様の方法により2500Rの再照射を行った。

その腫瘍体積、体重変化を一括図示すると第15図の如くである。即ち腫瘍は照射終了後徐々に又8日目頃より急速に縮小し15日前後にはほぼ痕跡的となり、一方体重減少は最初冷却による影響が僅かに認められるが大なる変化はなく照射開始後10日以後漸増する傾向が認められた。即ち本照射様式も前と同様著明な治療効果を示すことを確認した。

以上の成績より体腔管5000R分割照射が非冷却、冷却照射共実験動物の一般状態に与える影響も少く、腫瘍に対する効果も著明で放射線感受性と酸素分圧との関連性を検討するのに適当な照射法と考えられた。

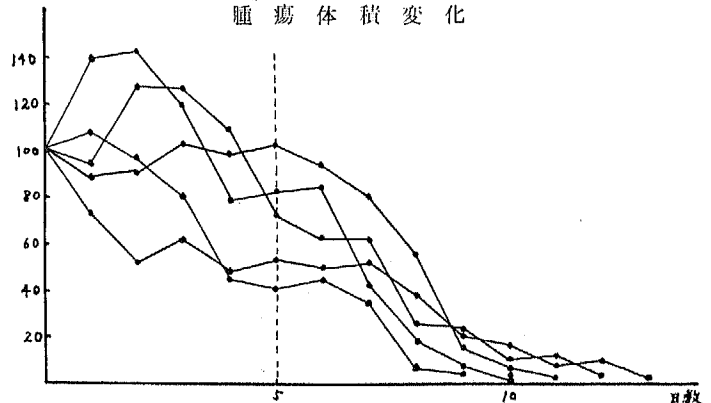
## 第2節 照射効果と酸素分圧との関連性

前節の検討成績より、体腔管照射法は副障害も少く本実験に適當であることを確認したので、更に酸素分圧の変動状況を体腔管照射群につき少しく検討し照射効果と酸素分圧との関連性につき追求した。

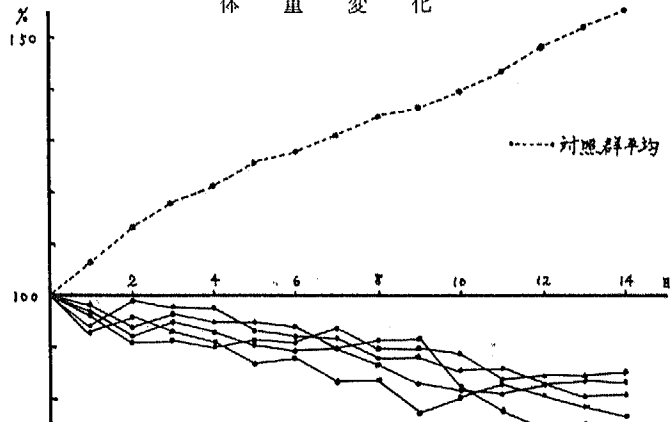
### 第1項 実験方法

体腔管による各種照射法の実施前

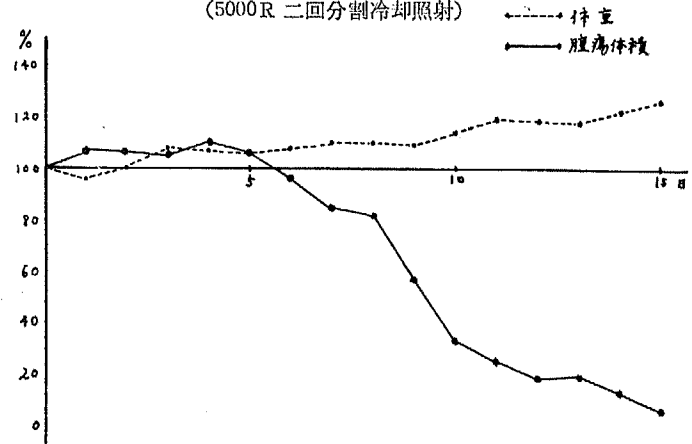
第13図 体腔管 5000 R 5回分割非冷却照射  
腫瘍体積変化



第14図 体腔管 5000 R 5回分割非冷却照射  
体重変化



第15図 腫瘍体積・体重変化  
(5000R 二回分割冷却照射)



後に於ける酸素分圧の変動を測定すると共に腫瘍体積変化、腫瘍縮小度、体重変化、更に一部の例ではその病理学的変化につき検討した。

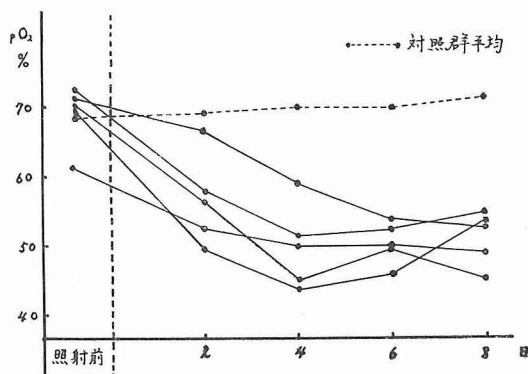
## 第2項 実験成績

### 第1日 照射による酸素分圧の変動に関する検討

#### 1) 2000 R 1回照射群

先ず体腔管2000 R 1回照射群の腫瘍内酸素分圧の推移は第16図に示す如くである。

第16図 酸素分圧変化



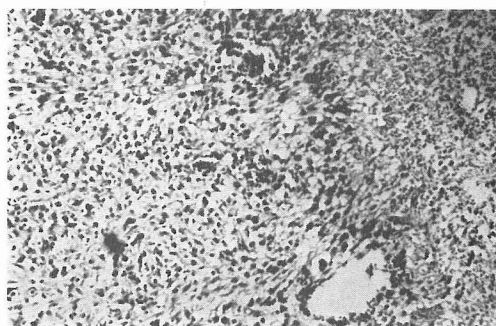
即ち照射群では照射後4日目までは酸素分圧の急速な低下を示し、之と一致し組織学的にも第17図、第18図の如く明らかに変性壊死像が認められるが4日以後では酸素分圧は横這いの情況となる。之は2000 Rでは前述の如く腫瘍の縮小度が著明でないこと及び変性壊死等により腫瘍組織が崩壊し腫瘍中心部に液体の貯溜を来すこと等によるものと推測された。なお対照群では酸素分圧の変化は殆んど認められない。

更に本実験により酸素分圧の変動の経時的追求は実際的にはかなりの難点を有することを確認した。即ち、①電極挿入の為の腫瘍部皮膚小切開に起因する痂皮の形成。②一回の測定に3ヶ所の測定値が必要である為、測定回数の増加及び腫瘍の縮小に伴い痂皮の形成と相まって測定部位が非常に制限される。③皮切、電極挿入等により感染を来し膿瘍の形成がみられる様になること、等である。

#### 2) 5000 R 分割照射群

前目の結果より5000 R照射群では照射前と照射開始後1週間目の2回の測定による変動情況につき検討を

第17図 照射による組織変化



ロダミン肉腫 照射後4日目の組織像

第18図 照射による組織変化



ロダミン肉腫 照射7日目の組織像

行つた。

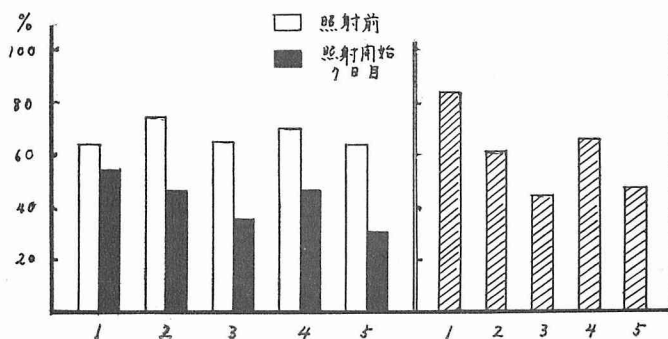
#### i) 5回分割照射例

先ず5回分割非冷却照射例の照射開始前及び開始後7日目の酸素分圧の変化及び各腫瘍の酸素分圧減少率は第19図の如くであり、各腫瘍共照射により酸素分圧の低下を認めた。

第19図 5000 R 5回分割非冷却群

腫瘍内酸素分圧変化

腫瘍内酸素分圧減少率  
(棒グラフは減少率の逆数)



減少率は16%から55%であるが、その程度は照射前酸素分圧の高低とは全く無関係であつた。

## ii) 冷却2回分割照射例

次に5000R冷却2回分割照射例につき同様の検討を実施したが、その成績は第20図の如くであり、一般的な傾向は非冷却5回分割照射群と全く同様であつた。

然し酸素分圧の減少率は非冷却群に比して低い傾向が認められた。

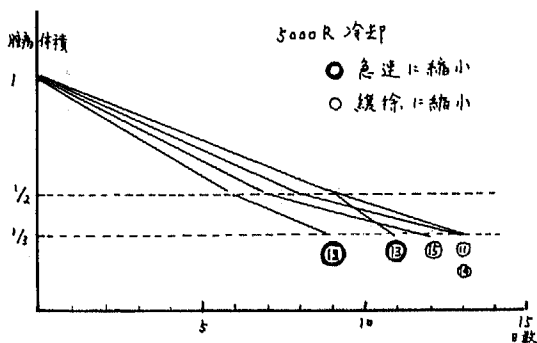
## 第2目 腫瘍縮小度と酸素分圧に関する検討

次に腫瘍の縮小情況と酸素分圧との関係につき少く検討を行つた。

先ず体腔管5000R 5回分割照射例及び5000R冷却2回分割照射例の腫瘍体積変化情況は第21図、第22図に示す如くで、何れもかなりの変化が認められた。

著者の基礎実験によるロダミン肉腫の平均酸素分圧は68%であつたが、一応68%以上のものを酸素分圧の高い群、68%以下のものを低い群とすれば第3表に示す如く酸素分圧の高い群では腫瘍体積は急速に、又低い群では緩徐に縮小する傾向が一般に見られ即ち酸素分圧と腫瘍縮小度との間には或る程度の関連性がある様に推測される。

第22図 腫瘍体積変化



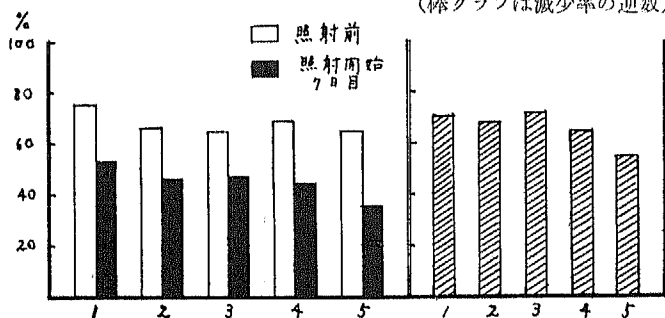
## 第5節 小 括

1) 腫瘍内酸素分圧はレ線照射による腫瘍組織の変化に伴い低下傾向が認められる。

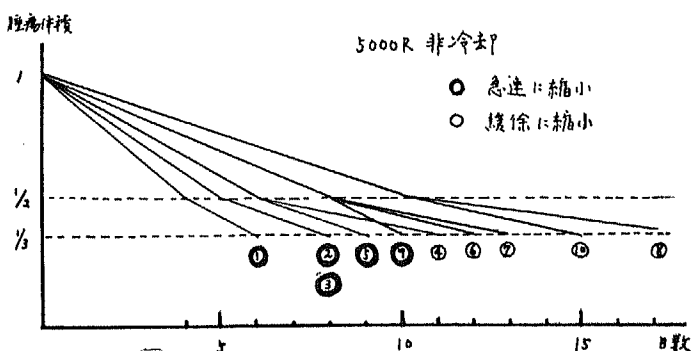
第20図 5000R冷却2回分割照射例

腫瘍内酸素分圧変化

腫瘍内酸素分圧減少率  
(棒グラフは減少率の逆数)



第21図 腫瘍体積変化



2) 実験的小腫瘍に於ける酸素分圧の経時的变化の詳細な追求は困難な場合が多い。

3) レ線照射による腫瘍縮小度と腫瘍内酸素分圧との間には少数の実験例ではあるが何等かの関連性がある様に推測される。

4) 特に3)の結果より酸素分圧の測定により腫瘍の線感受性の一面を知り得る可能性のあることを認

第3表 腫瘍縮小度と酸素分圧

(1) 照射前酸素分圧

腫瘍 No.	pO <sub>2</sub> %	腫瘍 No.	pO <sub>2</sub> %	腫瘍 No.	pO <sub>2</sub> %
1	64.1	6	64.5	11*	73.5
2	73.9	7	65.3	12*	70.1
3	70.0	8	75.2	13*	69.2
4	66.0	9	64.2	14*	64.1
5	68.2	10	64.8	15*	64.0

平均値以上の腫瘍 No. 2・3・5・8・11・12・13 7例

平均値以下の腫瘍 No. 1・4・6・7・9・10・14・15 8例

\* 冷却照射



## 第3表

## (2) 縮小度と酸素分圧

縮小度	酸素分圧			
	平均以上		平均以下	
	腫瘍 No.	pO <sub>2</sub> %	腫瘍 No.	pO <sub>2</sub> %
急	2	73.9	4	66.0
	3	70.0	9	64.2
	5	68.2		
	12*	70.1		
速	13*	69.2		
緩	8	75.2	1	60.1
	11*	73.2	6	64.5
			7	65.3
			10	64.8
徐			14*	64.1
			15*	64.0

\* 冷却照射

めた。

## 第4章 組織内酸素分圧変更法と放射線感受性に関する検討

癌組織或いは正常組織の感受性を変更する方法としては積極的に癌組織自体の放射線感受性を高める方法と、逆に正常組織の放射線感受性を低下させる方法の二つがある。夫々今日迄幾多の報告が出され、興味ある成績が得られているが尚満足すべき解決は得られていない。

著者は組織内或いは腫瘍内酸素分圧と関連して先に教室の津田<sup>④</sup>が発表せる冷却法の再検討と共に積極的に酸素分圧を高める方法につき2~3の基礎的検討を実施した。

## 第1節 冷却照射法に関する検討

## 第1項 実験動物並びに実験腫瘍

前章と同様ウイスター系雌性ラットにロダミン肉腫を移植使用。

## 第2項 実験方法

津田が先に考案発表せる冷却装置、及び電子検温計、オキソグラフ OX-2型を使用。

対照並びに体腔管各腫瘍照射前後の酸素分圧につき検討した。

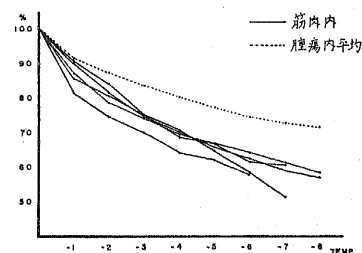
## 第3項 実験成績

## 第1目 冷却による酸素分圧の変化

冷却前の大腿部筋肉内酸素分圧を100とした際の冷却による大腿部筋肉内酸素分圧の変化は第23図の如く、津田<sup>④</sup>の成績と同様体温の低下に伴い酸素分圧直

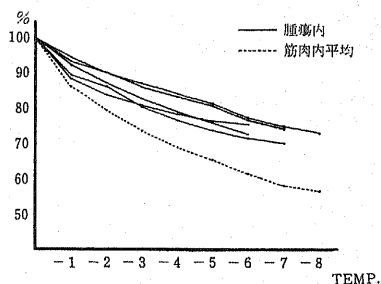
はほぼ直線的に減少する傾向が認められた。

第23図 冷却による筋肉内酸素分圧の変化



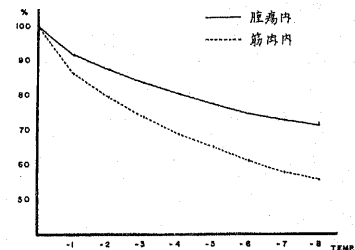
同様に冷却前の腫瘍内酸素分圧を100とした時の冷却による腫瘍内酸素分圧の変化は第24図の如くで筋肉内に於けると同様体温の低下と共にこれ又はほぼ直線的に減少する傾向を認めた。

第24図 冷却による腫瘍内酸素分圧の変化



然し健常組織と腫瘍内に於ける冷却による酸素分圧の変化をみると、各個の例の平均値は第25図に示す様

第25図 冷却による酸素分圧の変化



に筋肉内酸素分圧は腫瘍組織内酸素分圧に比し減少率が大であることが認められた。

## 第2目 腫瘍体積変化並びに体重変化情況

非冷却群, 冷却群, 及び非冷却照射群, 冷却照射群 (1群各5匹) につき腫瘍体積変化及び体重変化の平均値の变化情况は第26~27図の如くである。

即ち对照群では腫瘍体積の増加傾向がみられるのに対し, 照射群, 特に非冷却群では最もその変化が著明であり, 一応酸素分圧との関連性が推測された。即ち酸素分圧が冷却群に比し非冷却群では高いことにこの成績は起因するのではないかと考えられる。体重変化では冷却群では一時的にその影響がみられるが, その後の増加は順調であり, 之に対し非冷却群では照射の影響が強い為の体重増加停止傾向が認められた。

以上両面よりの成績からは, 津田<sup>④</sup>の成績と同様冷却照射群が腫瘍に対する治療効果はかなり認められる一方全身に対する影響も比較的少いように推測された。

## 第2節 稀釈過酸化水素液注入法に関する検討

前節では消極的な方法による感受性の変更につき小検討を行ったが, これと逆の積極的な方法による酸素分圧の変更が可能か否かにつき少く研究を試みた。即ち生体内に積極的に酸素を供給する目的で過酸化水素の動脈内及び局所注入を施行し健常組織及び腫瘍内の酸素分圧の変化につき検討を行った。

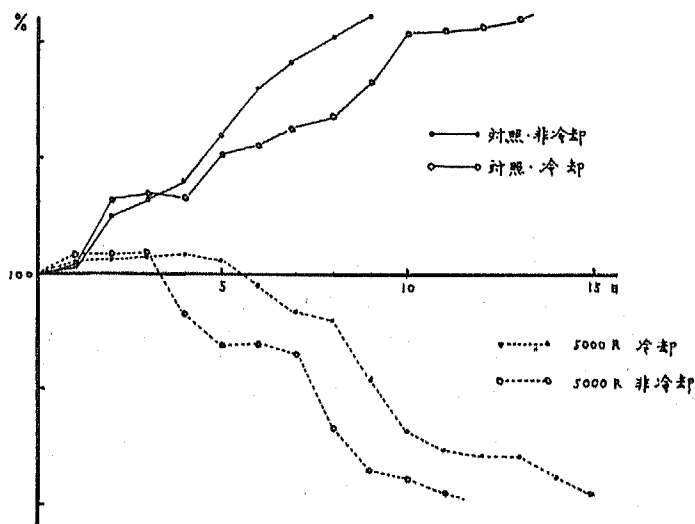
### 第1項 実験動物及び実験腫瘍

本実験では実験腫瘍として腹水癌 AH-130 (腹水型) をラット大腿皮下に 0.5cc 注入し結節型として使用した。なお実験動物は腫瘍の性質上ドンリュウ系雌性ラットを使用した。

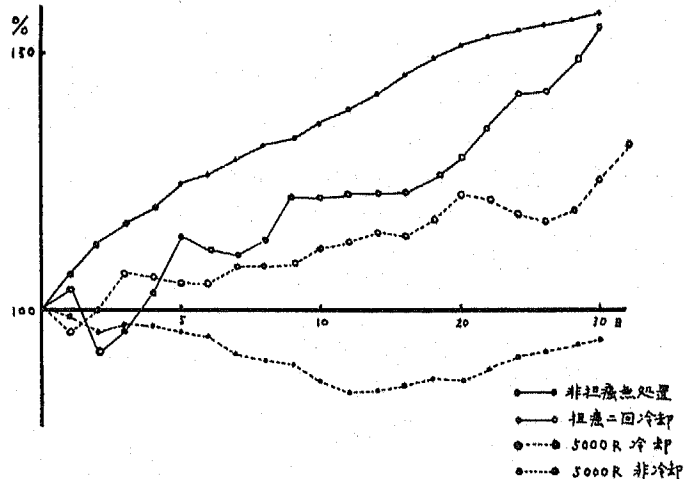
### 第2項 実験方法

3% 過酸化水素液を下記溶液にて 0.24% に稀釈し実験動物に注入し, その際の酸素分圧の変動情況につき観察した。

第26図 腫瘍体積変化



第27図 体重変化



### 稀釈用溶液の成分

ブドウ糖	5g
塩化ナトリウム	146mg
乳酸カリウム	256mg
磷酸一ナトリウム	180.6mg
塩化カリウム	111mg

(100 ml 中の重量)

1) 動脈内注入: 実験動物をミントールにて麻酔, 背位に固定, 充分消毒後開腹し腹部大動脈よりツベルクリン針又はリンパ管造影用針にて 0.24% 稀釈過酸化水素液 5cc を 1 分間 1.0~1.5cc の速度にて注入し酸素分圧の変化を観察した。

2) 局所注入: 1)と同様ミントール麻酔後腹位に固定, 腫瘍部を抜毛, 消毒して後0.24%稀釈過酸化水素液をツベルクリン注射器にて注入。

なお本実験に於ては酸素分圧測定は, 稀釈過酸化水素液注入中の5~7分間と時間的な制限がある為, 0.2mm直径の電極を使用し定常状態に入るまでの時間の短縮を計つた。

### 第3項 実験成績

#### 第1目 動脈内注入法による

##### 酸素分圧の変化

0.24%稀釈過酸化水素液動脈内注入時の健常組織内酸素分圧の変化情況は第28図の如くである。

健常組織内酸素分圧は注入開始1分後には上昇を認め注入終了後は速に下降する。実験例では何れも注入前に比し約1.6~1.9倍程度の酸素分圧値の上昇がみられた。

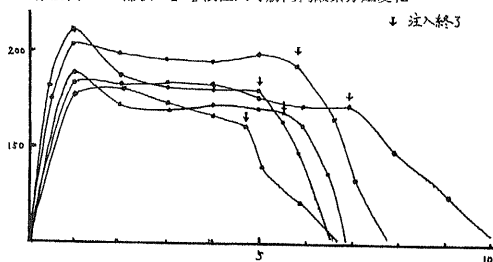
次に健常組織の場合と同様の方法で腫瘍内酸素分圧を測定した。酸素分圧の変化は第29図に示す如く健常組織に比し酸素分圧の上昇までに多少時間を要するが, 注入終了後は健常組織の場合と同様速に酸素分圧値の低下を認めた。

尚両者の成績を同一図にまとめると第30図の如くであり健常組織と腫瘍内酸素分圧の変化情況には多少のずれのあることが認められ, 照射をこの様に腫瘍内酸素分圧が健常組織の酸素分圧を上廻る時期に実施すればよりよい効果が得られるのではと考えられた。

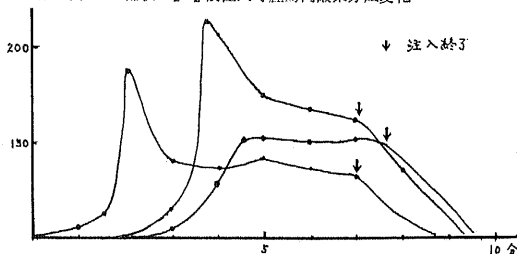
然しながら本実験に於いては動脈内注入は注射器を用いたものであり, 動脈カテーテル法による持続点滴の実施により更に高酸素圧状態を作り得ることが報告されている<sup>20)</sup>ことから今後この方法につき更に検討する必要があると考えられる。

この様に動脈内注入法のみでは腫瘍内酸素分圧の上昇は期待程でなく, 反つて健常組織の酸素分圧を上昇せしめる結果となつた為, 本法と冷却法を併用し, その相互作用による酸素分圧の変化を追求した。その成績は第31図の如くであり, 30°C 冷却時には注入のみ

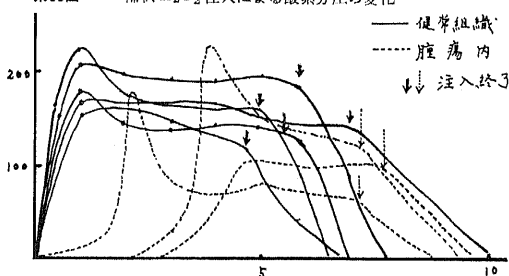
第28図 稀釈  $H_2O_2$  液注入時筋肉内酸素分圧変化



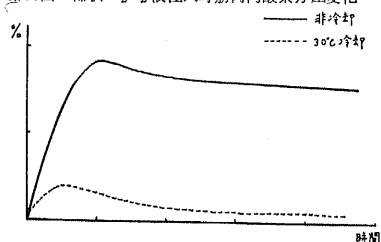
第29図 稀釈  $H_2O_2$  液注入時腫瘍内酸素分圧変化



第30図 稀釈  $H_2O_2$  注入による酸素分圧の変化



第31図 稀釈  $H_2O_2$  液注入時筋肉内酸素分圧変化



の場合に比し酸素分圧の上昇は全く低く、僅かに上昇がみられるに過ぎない。

尚稀釈過酸化水素液動脈内注入に際し、実験動物50匹中4匹に栓塞による死亡を認めたが、何れも注入時に注射器と接合ビニール管との接合部の接合不良による空気の混入によるもので、明らかに過酸化水素による栓塞と考えられる例は認められなかつた。

#### 第2目 局所注入法による局所酸素分圧の変化

動脈内注入法では前述の如く酸素分圧の上昇についてはさほど良好な成績の得られないことを確認したが、然しその施行には面倒な点が多く又実験動物に与える侵襲も大きな欠点がある。これに対し局所注入法は施行も簡単で且つ侵襲が少い等の利点があり、かかる見地より稀釈過酸化水素液局所注入法につき少しく検討を加えたがその成績は以下の様である。

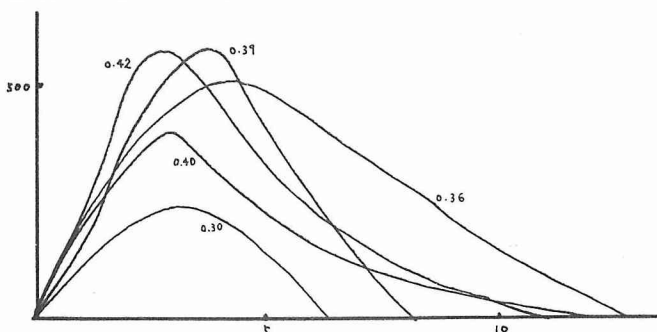
先ず稀釈過酸化水素液注入局所に電極を挿入せる場合には、酸素分圧値は急速に上昇し且つ屢々測定限界をはるかに超え酸素分圧は測定不能となることの多いことを認めた。従つて注入液量は0.3~0.4ccが限度であり又測定部位も注入部より約1cm離れた部の酸素分圧の変化を測定すべきことを確認した。

又かかる測定法による稀釈過酸化水素液0.3~0.4cc局所注入の際の酸素分圧の変化は第32図の如くで酸素分圧値は動脈内注入時と同様急速に上昇し、今回注入量(0.3~0.4cc)の範囲ではその値は注入前の約3~6倍に達する。然し下降も又速かで5~10分後には注入前の状態に復するが、動脈内注入時に比してやや緩徐の傾向が認められた。

今回の検討では0.3~0.4ccの範囲では注入量と酸素分圧の間には明らかな関連性を認めることは出来なかつたが注入量を更に増加すれば高酸素状態を維持することは可能と考えられる。

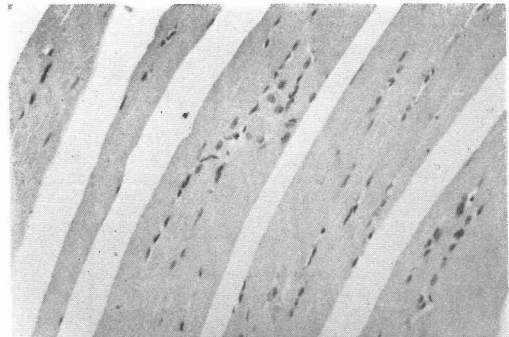
局所注入法による副作用としては一過性の皮下気腫が認められたが比較的速に消退した。

第32図 稀釈  $H_2O_2$  液局所注入時酸素分圧変化



なおラット筋肉内に0.24%稀釈過酸化水素液1~2ccを注入し5~7日後に同部筋肉をヘマトキシリン・エオジン、マロリー、リリー・アロクローム染色し検鏡せる成績は第33図に示す如く、炎症、変性、壊死像は全く認められず、又ラットの下肢機能にも特に異常は認められなかつた。

第33図 注入局所の組織像



0.24%稀釈  $H_2O_2$  液2cc注入7日後のラット大腿筋肉(ヘマトキシリン・エオジン染色)  
炎症・変性・壊死像は全く認められない。

#### 第4項 小 括

1) 冷却を行つた際、健常組織内酸素分圧は腫瘍内酸素分圧に比し低下率が高い。即ち冷却時は非冷却時より両者共酸素分圧は低下するが腫瘍組織内では相対的に酸素分圧を高くすることが可能であることを再確認した。

2) 0.24%稀釈過酸化水素液動脈内注入により、組織内酸素分圧の上昇を認めた。注入により酸素分圧は健常組織では急速に、腫瘍内では之に比し緩徐に上昇し注入終了後は両者共、比較的速に下降するが、腫瘍内の方が、やや緩徐である傾向を認めた。

3) 稀釈過酸化水素液動脈内注入法と冷却法とを併用せる場合には、単独実施時に比し酸素分圧の上昇程度は極度に低い傾向を認めた。

4) 0.24%稀釈過酸化水素液局所注入により局所の酸素分圧は一過性に急速に上昇し、又下降する。

#### 第6章 オキシグラフの臨床応用に 関する検討

以上の動物実験により腫瘍組織内酸素分圧の測定が或る程度可能であり、又酸素分圧と放射線感受性との間に関連性を

有することが推測されたので実際臨床面でも本法の応用が可能か否かにつき少しく検討を試みた。

### 第1節 実験対象

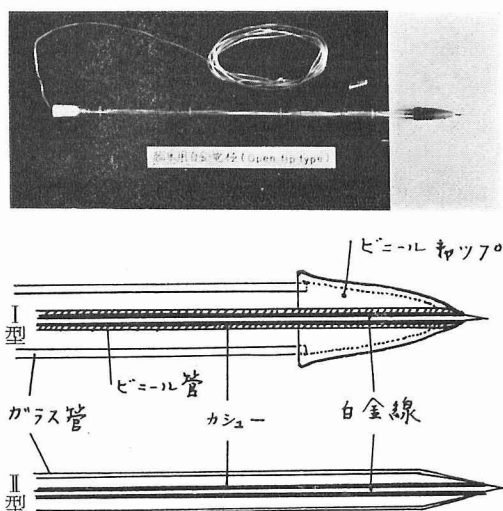
実験対象は信大産婦人科に入院加療せる子宮頸癌患者並びに外来治療実施中の腔部びらん患者等。

### 第2節 主要測定器械及び電極

主要測定器械は島津製オキシグラフ OX-2 型を使用。

又電極は動物実験に使用せるものを第34図の如く支持に便利の様に改良し使用した。尚陽極は0.3mm 直径銀・塩化銀電極、陰極は0.3mm 直径白金 open tip type である。

第34図 臨床用白金電極



### 第3節 実験方法

患者を検診台上に載石位とした後、クスコ氏或は桜井氏式腔鏡にて腔部を開大し、子宮腔部、腔壁を清拭後、陽極を対照部、陰極を腫瘍部乃至はびらん部に刺入し第35図の如く著者の考案せる支持器にて固定、測定した。

### 第4節 実験成績

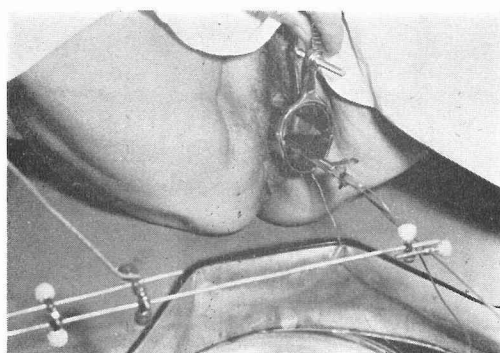
#### 第1項 対照部位のオキシグラム

頸癌組織の測定に先立ち、対照として健常子宮腔部又は腔壁の酸素分圧につき先ず検討を試みた。

正常子宮腔部並びに腔壁の測定時には電極刺入による出血も殆んどなく体動さえ加わらねば第36～37図の如く比較的安定した像が得られる。然し体動があると組織と電極面のずれが生じ第38図の如く不安定な像となり一定の像は仲々得られない。

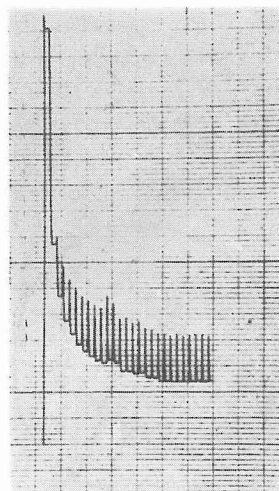
以上正常組織に於ては、出血及び体動が加わらない

第35図

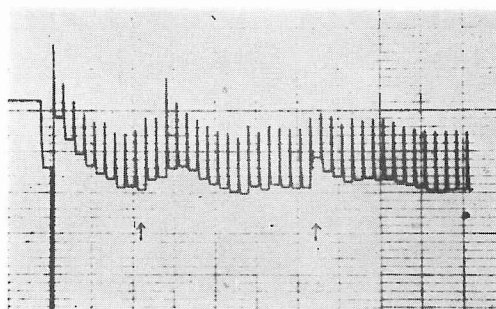


子宮頸癌患者の原管巢酸素分圧測定情況

第36図 安定した値を示した腔壁のオキシグラム



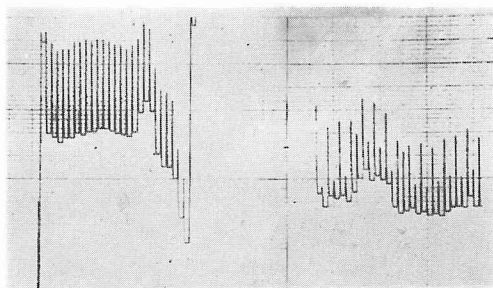
第37図 正常子宮腔部オキシグラム



比較的安定性を示した症例  
尚↑印は体動の影響を示す

場合は比較的安定した酸素分圧値が得られることを確認した。

第38図 正常子宮腔部オキシグラム



体動の影響が著明に出現している

### 第2項 子宮腔部びらん部のオキシグラム

次に子宮腔部びらん部の酸素分圧につき測定を行った。症例の1～2を挙げると以下の様である。

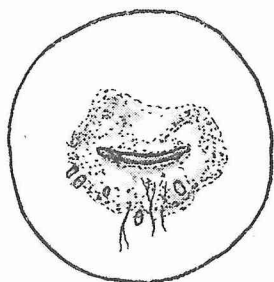
#### (i) 第1例

青〇た〇子 40才 2回経産婦

組織学的診断: Erosio granularis papillaris

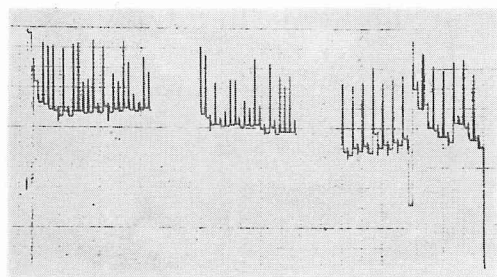
子宮腔部所見: びらん部はシエーマの如くで約2.3

× 1.8cm 程度の楕円型で子宮口周囲を囲みやや出血性である。



本例のオキシグラムは第39図の如くで左、中央が対照部、右端がびらん部である。対照部では比較的安定性を示したが、びらん部では電流値の乱れが認められ

第39図 子宮腔部びらんのオキシグラム (症例1)



左・中央が対照部、右びらん部  
びらん部で不安定な状態を認める

る。

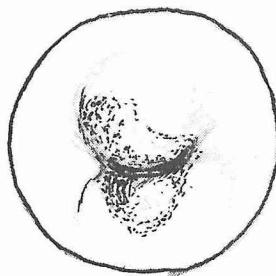
#### (ii) 第2例

中〇千〇子 48才 3回経産婦

組織学的診断: 施行せず不明

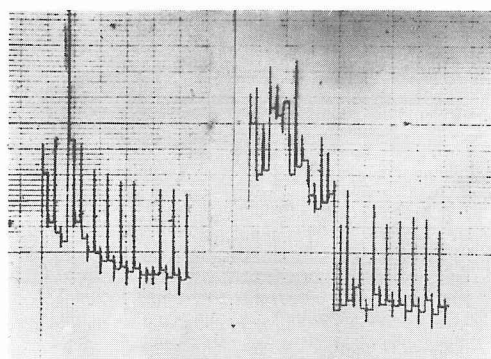
子宮腔部所見: 上唇より下唇にかけシエーマの如き

びらんを認めるが出血は少ない。



本例のオキシグラムは第40図の如くで前例と同様体動による変動がかなり認められた。

第40図 子宮腔部びらんオキシグラム (症例2)



左 対照部 右 びらん部  
びらん部測定時に体動あり、その影響が現われている。

以上代表的な2症例を掲げたが、びらん部に於ける酸素分圧は著者の小数例の経験ではいずれも健常部とほぼ同様の傾向を認めた。しかし体動の影響がかなり強く認められ、測定が不安定となることがあり、今後更に多数例につき検討を要する問題と思われた。

### 第3項 子宮頸癌原発巣のオキシグラム

本研究の目標である子宮頸癌原発巣部のオキシグラムについての検討成績を代表的症例につき述べると以下の様である。

#### (1) 電極刺入時比較的出血を来した症例

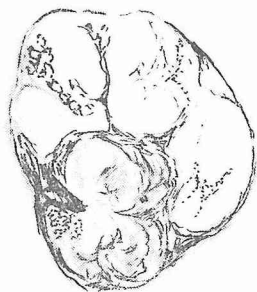
##### (i) 症例1

塩〇金〇 58才 5回経産婦

臨床診断: Carcinoma colli et vaginae II°

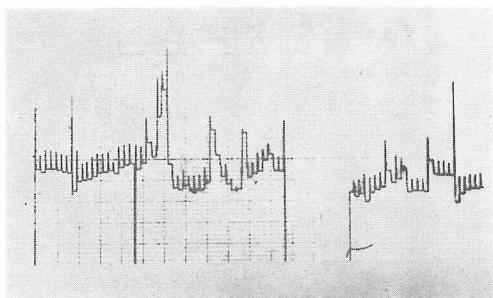
組織診断: 扁平上皮癌

子宮腔部所見: 鳩卵大で中央より下方にかけシエーマの如き癌性潰瘍を形成し出血著明である。



そのオキングラムは第41図の如くであり、左は腔壁内酸素分圧、右側は頸癌組織内酸素分圧である。何れも体動による変動がかなりみられるが、略同様の傾向がみられ、即ち腫瘍内酸素分圧は対照部に比し著差は認められない。

第41図 頸癌原発巣オキングラム (症例 1)

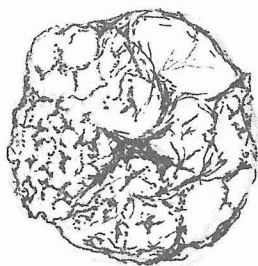


左: 対照部 体動による影響を認めるが対照部と腫瘍部との間に著差は認めない。  
右: 腫瘍部

(ii) 症 例 2

黒○か○ 44才 6回経産婦

臨床診断: Carcinoma colli III°

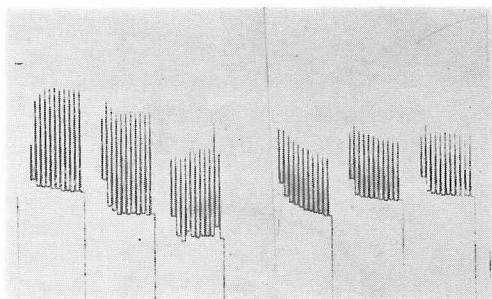


組織学的診断: 扁平上皮癌

子宮腔部所見: シエーマの如く超拇指頭大の花野菜状を呈する定型的な癌性潰瘍で殆んど占められ表面は脆く出血も極めて著明。

オキングラムは第42図の如くであり第1例に比し体動の影響は少いが、傾向としては略々同様の傾向が認められる。

第42図 頸癌原発巣オキングラム (症例 2)



左: 対照部 体動の影響は殆んど認められない。  
右: 腫瘍部

(2) 刺入時出血の少量であつた症例

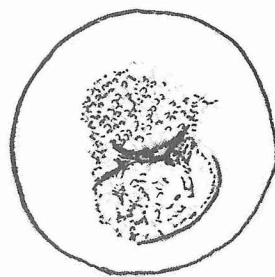
(i) 症 例 1

有○と○ゑ 61才 4回経産婦

臨床診断: Carcinoma colli I°

組織診断: 扁平上皮癌

子宮腔部所見: 拇指頭大でやや出血性の癌性潰瘍を認めるも高度ではない。



第43図左側は対照部、右側は腫瘍部のオキングラムであるが、明かに対照部に比し酸素分圧は低値を示した。

(ii) 症 例 2

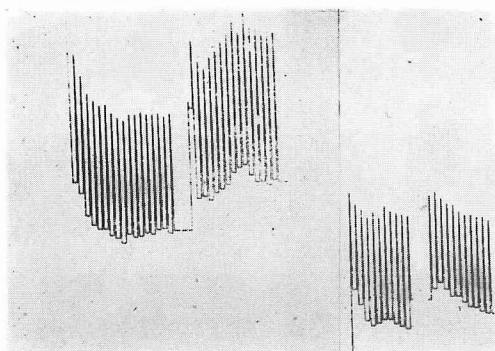
松○二○ 54才 9回経産婦

臨床診断: Carcinoma colli I°

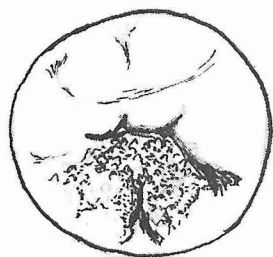
組織診断: 扁平上皮癌

子宮腔部所見: 子宮腔部は拇指頭大で子宮腔部後唇

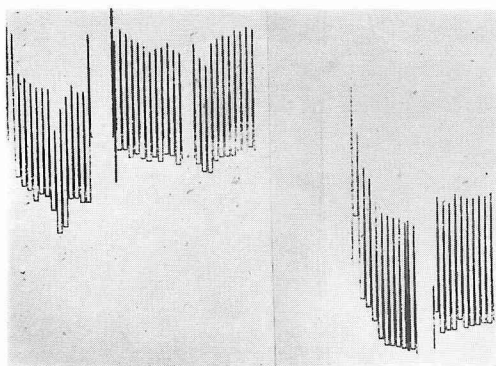
第43図 頸癌原発巣オキシグラム (症例 3)



左: 対照部      右: 腫瘍部  
腫瘍部は対照部に比し明らかに酸素分圧は低い。



第44図 頸癌原発巣のオキシグラム (症例 4)



左: 対照部      右: 腫瘍部  
腫瘍部は対照部に比し明らかに酸素分圧は低い。

にやや出血性の癌性潰瘍を認める。

本例のオキシグラム (第44図) は対照部腫瘍部共ほぼ安定した像を示しやはり腫瘍部の酸素分圧は明かに低値を示した。

### 第5節 小 括

以上の臨床検討成績では本法実施時には明らかに体動, 出血がかなりの影響を及ぼすことを認めた。特に電極刺入時の出血の防止は実際には極めて困難な事項

であり, 臨床応用に際しては先ず此の面での根本的検討が必要と考えられた。然し出血の少い症例で対照部位と原発腫瘍部と酸素分圧に差異の認められることは真に興味深いものがあり, 今後追求さるべき点が多いと思われた。

### 第7章 総括並びに考按

腫瘍の放射線感受性に関しては悪性腫瘍治療の基本的問題として各方面よりの多くの研究が今日迄為されている。然し現在未だ不明の点が多く, この事実よりしても感受性が如何に複雑な各種要素の組合せの上に成り立っているかを知ることが出来る。今回著者は此等の中の一つの因子と考えられる酸素因子につき少しく検討を試みた。勿論これのみで感受性につき云々することが不可能であることは云うまでもないところであるが然し感受性判定に対する確実な方法が確立されていない現在, 関係ありと考えられる因子を個々に取り上げて検討を加え最終的にはそれ等の総合判定により感受性を推測するのが妥当と考えられる。かかる意味からも腫瘍組織内酸素分圧に関する検討は必要欠くべからざる問題の一つであると考えられる。

腫瘍組織内の酸素分圧に関しては Thomlinson, Gray 最近では坂本等<sup>④⑪⑫⑬⑭</sup>の研究があり, 腫瘍内酸素分圧は正常組織酸素分圧に比し低いことが知られており著者の今回の検討成績でも畧々同様の結果を得, 各々の腫瘍の酸素分圧値にはかなりの幅があり酸素分圧値と感受性を結びつける一応の目標となり得る可能性が充分に考えられた。

個々の腫瘍につき比較検討する場合には酸素分圧の絶対値の比較によることが望まれる所であるが, 今回著者の実験で用いた open tip type の電極では相対値しか知り得ず絶対値を測定出来ないことが1つの難点である。これに対し recessed type の電極は定量的測定は可能であるが, 白金線をガラス管内に封入する為電極の直径が太くなること及び白金線の先端が封入ガラス中に陥凹している為, 同部内の溶液が組織の酸素濃度と平衡に達するのにかなり長時間を要すること等より, 本実験に使用することは適当でないと考えられ, 酸素分圧測定に使用する電極については今後更に検討を要する点が多いことを認めた。

レ線照射により腫瘍並びにその周囲組織はかなりの変化を生じ, それに従つて酸素分圧も当然各種の変化を来すことが予想される。その変化情況は一般に腫瘍組織の崩壊の程度と平衡状態を有することが考えられ, 事実 Thomlinson, Gray 等<sup>④⑩⑪</sup>の腫瘍組織の大きさと酸素分圧の関係についての検討でも壊死部で



の酸素分圧は零になることを指摘している。確かに壊死部分では酸素分圧は零或いはそれに近くなることが当然予想されるが、然し酸素分圧の測定値より逆に組織の崩壊の程度を明確に把握することは困難であり、更に詳細な追求が必要である。

レ線照射による腫瘍縮小度と照射前の酸素分圧との関係は一般に平均値以上のものでは急速縮小例が多く、これに対し平均値以下では緩徐例が多いことは興味深いことと考えられ、或る程度両者の間に一応関連性が認められたが今後更に組織変化と併せて検討すべき興味ある問題と思われた。

この様な結果から著者は組織内酸素分圧変換法につき少く検討を試みた。即ち癌放射線療法が癌組織と健常組織との感受性の差の上に成立し、しかもその差は実際には決して大きなものでない事は今日迄各方面より確認されている所であり、何等かの方法によりその差を大にすることが可能であれば臨床的にも極めて有用である。従つて組織内酸素分圧が放射線感受性と何等かの関連を有するならば酸素分圧を変更することにより治療効果を増大し得ることが期待される訳である。

従つて組織内酸素分圧変換法として以前より冷却法、薬物による持続冬眠法<sup>①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿</sup>、高圧酸素吸入法等<sup>①②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿</sup>の諸法の検討が為され、いずれも腫瘍組織内酸素分圧を直接的或は相対的に高めることにより線感受性を高め得る可能性のあることが報告されている。然し現在の段階では尚臨床的に実施される迄に至らず、津田<sup>④</sup>の冷却照射法の検討でも尚多くの基礎的問題点を解明する必要性が強調されている。

著者の今回の冷却照射の再検討成績でも略々津田<sup>④</sup>と同様の成績を認め、即ち冷却群は非冷却群に比し腫瘍の縮小率は小であり、これは冷却による腫瘍内酸素分圧の低下が1つの重要な因子と推測された。この様に腫瘍の縮小傾向が非冷却照射に比しやや緩徐であつても、全身的な影響が少いことが臨床面ではかなり大きな利点となることは明らかで、冷却照射法の臨床応用の可能性を再確認した。

又冷却により腫瘍内酸素分圧を健康組織内酸素分圧に比し相対的に高い状態にすることが出来るが、この事實は周辺組織の酸素分圧濃度とも密接な関連性を有することが考えられる。

そこで冷却法とは対称的に積極的に酸素を与えた場合の酸素分圧の変化につき少く検討を試みた。かかる方法としては既に高圧酸素法に関する多くの研究があり、又臨床的にも試用されつつあるが、更に近年

Mallams 等<sup>②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿</sup>により新たに稀釈過酸化水素液を動脈内に注入することにより腫瘍内酸素分圧を高め、治療効果を更に改善せしめようとする試みが報告されている。即ち Mallams 等<sup>②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿</sup>は腫瘍発生部位の支配動脈に、動脈カテーテル法により稀釈過酸化水素液を注入しながら照射を行い、注入部は非注入部に比し良好な治療効果を得たと報告している。

又過酸化水素の稀釈濃度について Finny<sup>⑩⑪</sup>は3%過酸化水素を Ionosol-T 液にて各種の濃度に稀釈し動脈内注入を試みた結果、0.12~0.48%の濃度が動脈内注入に適當で、溶血やpH、電解質、組織液のバランスの著害は全く認めないと報告している。

なお実際臨床面への応用に際し、稀釈過酸化水素注入による合併症としては、時に強い動脈痙攣を来す事が知られており、この為硬変やショックを惹起する場合があるが、注入速度の調節、血管拡張剤の適切な使用等により予防し得ると Mallams 等<sup>②③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿</sup>は述べている。

今回著者は0.24%稀釈過酸化水素液を使用したか、Ionosol-T 液は現在市販されていない為成分の同じ電解質液を作製使用した。

実験成績は坂本<sup>②③</sup>の報告した酸素加圧法の場合と略々同様で、対照内酸素分圧と腫瘍内酸素分圧の上昇には時間的なずれが認められたが、期待に反し腫瘍内の酸素分圧の上昇は健康組織に比しかなり低い傾向を認めた。梅垣等<sup>④⑤⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚㉛㉜㉝㉞㉟㊱㊲㊳㊴㊵㊶㊷㊸㊹㊺㊻㊼㊽㊾㊿</sup>も酸素加圧による腫瘍内酸素分圧の上昇は期待程でなく正常組織の感受性も又増強すると述べているが、過酸化水素注入法に関して全く同様のことが云い得る様である。又酸素を積層的に生体内に注入せる場合、腫瘍組織の酸素分圧の上昇率が健康組織に比し低い現象は、腫瘍組織が周囲の環境の変化に対し敏感に反応し難いことに起因するものと考えられる。

又稀釈過酸化水素注入法と冷却法とを併用せる場合には健康組織の酸素分圧の上昇は稀釈過酸化水素注入法単独の場合より明らかに低く、かかる環境の下で腫瘍が如何なる態度を示し、又放射線に対して如何に反応するかは極めて興味深い問題であり、今後更に検討を加えてみたいと考えている。

然し動脈内注入法はその操作が煩雑で実験動物に対する侵襲も大なる欠点があり、従つて一応局所注入法につき小検討を行った。局注法による酸素効果は比較的一過性で長時間高酸素状態を維持することは困難であつたが健康組織に与える影響は少く短時間の照射には応用し得る可能性が考えられた。

以上の動物実験成績より酸素分圧測定法の実際臨床への応用の可能性が考えられたので現在の測定器及び

測定法が実際臨床時にも応用し得るか否かにつき検討した。

島津製オキシグラム O X-2型はその特徴として交番電圧即ち正・負の電圧を交互に与えることにより電流の安定性を保つ様に設計されている<sup>⑥⑧</sup>ことが挙げられている。又電極、殊に白金電極の性格が酸素分圧測定に最も重要な因子であることは云うまでもないところで、本実験では 0.3 mm 及び 0.2 mm 直径の open tip type 電極を使用した。

実際の臨床応用成績では一部に興味ある知見が得られたが、不安定な面もかなり見受けられた。即ち体動、出血による影響は極めて大であり、体動は麻酔や、安定剤等により減少させ得る可能性は大であるが、問題は電極刺入時の出血の防止であると考えられた。動物実験でも出血時や動脈の近辺に電極が刺入された場合には異常な高値が見られ、臨床例でも明らかに出血による影響が認められた。

如何に自然状態を変えることなく又出血させることなく電極を刺入するか、また測定時間を如何にして短くするかが今後の最も重要な研究課題であると考えられた。

著者は現在之等の点につき更に検討を進めつつあるが、その一つとして先ず電極の改良を試行しつつある。即ち組織と電極表面との間に生ずる拡散の項を小さくする為なるべく細い電極を使用することが大切であり、この為他種の金属を配合し白金の硬度を高めることを考慮している。又白金電極の周囲を陽極に使用する物質で被い電極を一本化するのも一つのゆき方と思われるが、この際には電極の直径が大となる欠点があり、この点の改良も試行しつつある。又測定回数を少なくすることも実際臨床に際しては大切なことであるが、同時に数ヶ所の測定が実施出来る後藤等<sup>⑨</sup>の二現象観測用オキシグラフを参考にこれに関しても更に検討中である。

此の様に本法の実際臨床への応用には幾多の解決すべき基本的、実際的な検討面が残されている。しかし現在の悪性腫瘍治療の一つの大きな壁を打ち破る為には之等の諸問題の解決が絶対必要であり、今後も地道な検討が続けられるべきである。著者の今回の成績でも興味ある 2～3 の知見を認めたが同時に本問題の難しさも痛感された。然しこの問題を乗り越えて子宮頸癌組織内酸素分圧測定が臨床的に可能となれば動物実験の成績からしても頸癌放射線感受性テストの一方法として、更に又治療効果判定法の一つとして応用の可能性が大いに期待された。

## 第8章 結 論

著者は腫瘍の放射線感受性を知る目的で酸素分圧の問題を検討し、今回 2～3 の基礎的実験を試み以下の如き知見を得た。

先ずロダミン肉腫等を使用しての動物実験成績概要は

1) 腫瘍内酸素分圧は健康組織内酸素分圧に比し常に低く、又個々の腫瘍の間には夫々或る程度の差が認められた。

2) 本研究に適当なレ線照射法を検討し、体腔管による 5000 R 照射法が最も適当であることを確認した。

3) 腫瘍内酸素分圧はレ線照射による腫瘍組織の変化に伴い低下する傾向がみられ、又腫瘍の縮小率との間に或る程度関連性を有することが推測された。

4) 組織内酸素分圧変更法として先ず冷却法につき検討し先に発表せる津田と同様の成績であることを再確認した。

5) 更に 0.24% 稀釈過酸化水素注入法（動脈内、筋肉内）では健康組織、腫瘍組織共に急激な酸素分圧の上昇を認めるが、その下降も比較的速であることを認めた。然し腫瘍内酸素分圧の低下情況がやや緩慢であることより、一時的に腫瘍内酸素分圧が健康組織の酸素分圧を上廻る可能性があり、此の時期の照射により治療効果向上の可能性が期待された。尚局注法に関しては更に検討すべき点を多く認めた。

以上の動物実験成績から臨床応用の可能性を認めたので、その最も基本的な面である現在のオキシグラフの臨床応用の可能性につき検討を試みた。

対象は子宮腔部びらん患者、並びに子宮頸癌患者で、対照部としては健康子宮腔部、腔壁を使用した。

(1) 先ず正常子宮腔部、腔壁の測定では出血、体動がかなり測定成績に影響を及ぼすことを確認した。

(2) 子宮腔部びらん患者ではびらん部と正常部のオキシグラムは略々同様の成績を示した。

(3) 子宮頸癌患者では電極刺入時に出血を来した症例では病巣部と対照部との間に特別な差は認められなかったが、出血の少量であつた症例では病巣部の値が一般に対象部に比して低い傾向が認められた。

(4) オキシグラフの実際臨床への応用には測定装置をはじめ電極、実施手技その他に尚多くの改善すべき点のあることを認めた。

以上の成績より確かに腫瘍内酸素分圧の問題は放射線感受性の重要な因子としての価値が認められたが、その理論面、又実際臨床への応用には今後尚多くの諸検討を要する問題が山積することを認めた。

然し此等の問題点が乗り越えられて臨床的に応用す

る事が可能となれば、極めて有力なる感受性テスト、更には治療基準や治療効果判定の一つとなる事が期待される事を確認した。

稿を終るに際し御懇篤なる御指導、御校閲を賜った恩師岩井教授、又御教示御激励下さった福田助教授に深謝すると共に、塩沢博士、甲田博士、津田博士をはじめ教職員各位の御援助に感謝致します。

### 文 献

- ①足立 忠：放射線医学、医学書院，105：1955  
 ②Balla, G. A.: Am. J. Surg, 108: 621, 1964  
 ③Cater, D. B.: Acta Radiologica Stockholm, 53: 243, 1959 ④Churchill-Davidson J., et al.: Brit. J. Radiol., 30: 406, 1957 ⑤Conger, A. D.: Radiology, 66: 63, 1956 ⑥Finny, J. W.: Nature, 22: 1172, 1964 ⑦福田達・他：産婦の世界, 13: 1285, 1961 ⑧後藤宏：呼吸と循環, 17: 171, 1959 ⑨Gray, L. H. et al.: Brit. J. Radiol., 26: 609, 1953 ⑩Gray, L. H. et al.: Brit. J. Radiol., 26: 638, 1953 ⑪Gray, L. H. et al.: Brit. J. Radiol., 30: 403, 1957 ⑫Gray, L. H. et al.: Brit. J. Radiol., 30: 406, 1957 ⑬Grüssner, G. et al.: Strahlenther., 100: 241, 1956 ⑭Grüssner, G. et al.: Strahlenther., 100: 514, 1956 ⑮林家賢：信州医誌, 12: 18, 1963 ⑯平山順吉郎：SHの進歩，医学書院，1954 ⑰Howard-Flanders, P.: Radiology, 74: 956, 1960 ⑱Hultborn, K. A.: Acta Radiologica Stockholm, 42: 475, 1954 ⑲兵頭正義：日本臨床, 22: 890, 1964 ⑳井上政之：日医放誌, 4: 12, 1943 ㉑甲田時夫：信州医誌, 13: 302, 1964 ㉒Langendorff, H. et al.: Strahlenther., 94: 411, 1954 ㉓Mallams, J. T. et al.: Progress in clinical cancer, 1964 ㉔Mallams, J. T. et al.: Am. J. Roentogenol., 93: 160, 1965 ㉕Magdon, E.: Strahlenther. 122: 103, 1963 ㉖松本 澄：日医放誌, 18: 1059, 1958 ㉗三上五郎：J. Physiol. Soc. Japan, 22: 886, 1960 ㉘養島 高：医学とエレクトロニクス南山堂，1956 ㉙望月政司・他：生体の科学, 3: 212, 1952 ㉚望月政司・他：生体の科学, 5: 117, 1953 ㉛森脇大五郎・他：放射線生物学，葦原房，1959 ㉜中村正・他：日医放誌, 22: 1131, 1964 ㉝冲館純吉日医放誌, 18: 1413, 1958 ㉞大森幸夫：麻酔, 6: 545, 1947 ㉟Saal, H. von: Strahlenther.,

- 102: 31, 1957 ㊱坂本良雄：信州医誌, 18: 1505, 1959 ㊲Sanger, C.: Am. J. Roentogenol., 81: 498, 1959 ㊳笹本浩・他：日本医事新報, No.1964: 23, 1964 ㊴関清：呼吸と循環, 7: 1003, 1959 ㊵Schneider, K. W.: Strahlenther., 102: 31, 1957 ㊶Stender, H. et al.: Strahlenther., 96: 445, 1955 ㊷武内公明：日医放誌, 16: 693, 1956 ㊸田坂定孝・他：総合医学, 16: 305, 1959 ㊹津田達雄：信州医誌, 13: 816, 1964 ㊺豊島純三郎：麻酔, 6: 49, 1957 ㊻梅垣洋一郎：Med. J. Shinshu Univ., 5: 97, 1960 ㊼梅垣洋一郎：日医放誌, 21: 460, 1961 ㊽梅垣洋一郎：日医放誌, 22: 1327, 1963 ㊾梅田真男：痛, 43: 120, 1952 ㊿渡辺晃：日外会誌, 58: 1676, 1957