

## 放射線感受性と組織内酸素分圧に関する研究

第2編 5%CO<sub>2</sub>+95%O<sub>2</sub> 混合ガス常圧下吸入時の増感効果に関する基礎的検討

保 倉 孟

信州大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 岩井正二教授)

## Studies on Radiosensitivity on the Respect of Tissue Oxygen Tension

## Part 2: The Fundamental Experiments on the Effect of Breathing 5% Carbon Dioxide and 95% Oxygen at Atmospheric Pressure on Tumour Regression

Hajime HOKURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. S. Iwai)

## 第1章 緒 言

腫瘍の放射線感受性は悪性腫瘍治療の基本をなす問題の一つであり、従って以前からも多方面からの検討が重ねられつつある。特に酸素分圧については腫瘍内酸素分圧が正常組織内分圧に比し低い<sup>4)</sup>ことが知られており、しかも感受性と密接な関連性のあることも確認されている。就中悪性腫瘍の急速且つ無秩序な発育の結果生ずる低酸素領域の発生に伴い出現すると考えられる線抵抗性細胞の存在は、放射線療法の効果とも関係する重要なものであり、何等かの方法でかかる細胞を減少ないし消失せしめ得るとすれば、照射効果にも好影響がみられるであろうことが推測される。

かかる見地から、線抵抗性・低酸素細胞に対応するための種々の方法が試みられてきたが、現段階で最も可能性の高いのは酸素吸入法であると思われ、最近本邦<sup>42)43)</sup>でも高圧酸素療法として実用に応用されつつある。しかし尚いわゆる酸素中毒を始めとし、操作の煩雑性、経済性、易発火性など改善すべき点も少なくない。

教室の上条<sup>24)</sup>は先に子宮頸癌の腫瘍内酸素分圧並びにその変更法について一連の基礎的検討を行ない、その臨床応用(感受性の判定、照射効果の向上等)についての問題点を考究しているが、著者も今回1966年 du Sault 等<sup>12)</sup>により報告された5%CO<sub>2</sub>+95%O<sub>2</sub> 吸入法につき少しく基礎的検討を行ない、果して従来の諸法に比し如何なる長短を有するかにつき究明を試み、いささかの知見を得たので、以下その概要につ

報告する。

## 第2章 実験材料及び実験方法

## 第1項 実験動物及び腫瘍

実験動物はドンリュウ系近交系雌性ラッテ、6~8週令、体重100~120gのものを使用。又、実験腫瘍は腹水肝癌AH-109Aを皮下移植し実験に供した。

## 第2項 主要実験装置

## 1. ラッテ固定台

第1編で使用せるものと同じ。

## 2. ガス吸入装置

吸入照射には、固定台ごと收容しうる密閉可能のプラスチック製箱で、4個のガス入口と2個のガス出口を有する図1の如きA型を用い、A型はガス吸入時の酸素分圧が測定不能であるため、この欠点を補う目的で図2の如きB型を試作した。この吸入装置はガス入

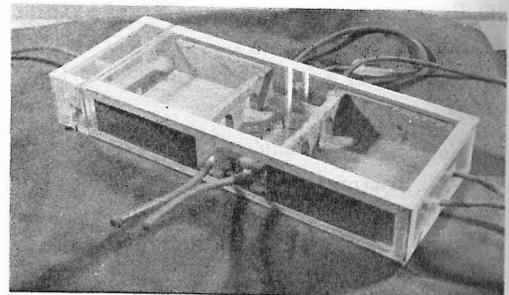


図1. ガス吸入装置 A 型

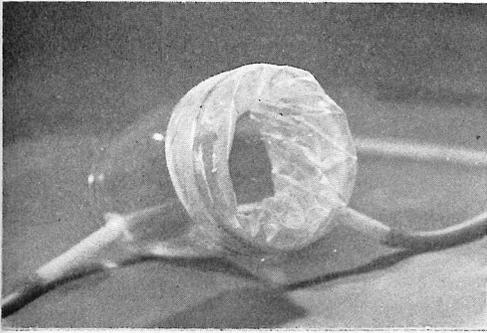


図 2. ガス吸入装置 B 型

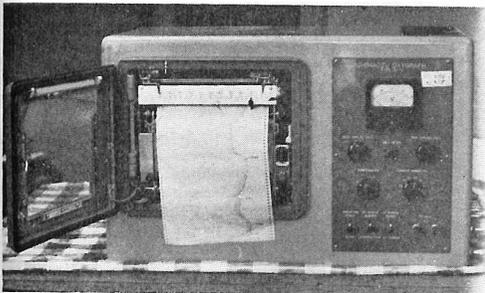


図 3. 島津製オキングラフ OX-2 型

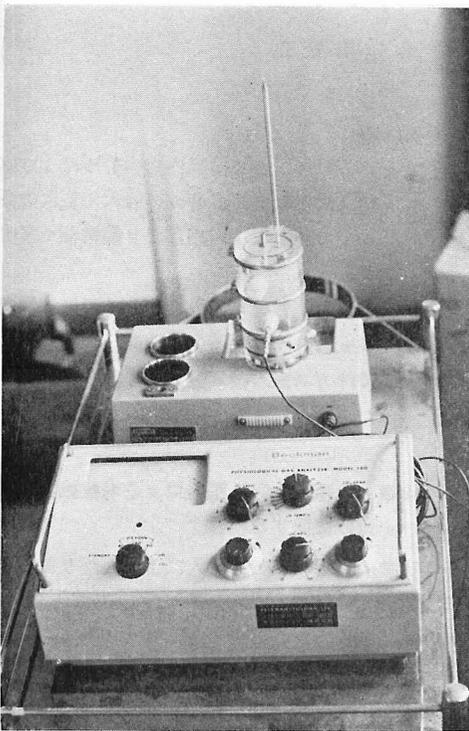


図 4. ベックマン生理学用ガス分析計 160 形

口とガス出口を各1個ずつ有する円筒形のプラスチック容器で、ラッテの骨盤部で閉鎖が可能であり、上半身を容器内に、下半身を容器外におくように考案したものである。

### 3. 島津製オキングラフ OX-2 型

本器は所謂 open-tip type の電極を有し、安定性、再現性にやや問題はあがるが、time lag が少なく、生体内連続記録に用いて急速な変化を追うのに適している。(図3)

### 4. ベックマン生理学用ガス分析計 160 形

第1編で用いたもので、詳細は省略するが recessed type の電極を有し、酸素分圧の絶対値の測定が可能。(図4)

### 第3項 実験方法

先ずガス吸入による組織内酸素分圧の経時変化についての予備実験は、ラッテを吸入装置Bに固定し、島津製オキングラフ OX-2 型の電極を組織内に刺入、メーターの安定を待って各種ガス吸入の影響による変化を記録、酸素分圧がプラトーに達する時間、及び吸入前の値に復する時間等を測定した。又吸入による酸素分圧の絶対値の変動についてはベックマン生理学用ガス分析計を使用した。

次に各種ガス吸入による増感効果の比較に関する検討では、ラッテを1群20匹とし、夫々 100%O<sub>2</sub> 及び 5%CO<sub>2</sub>+95%O<sub>2</sub> (以下混合ガス) を吸入せしめながらテレコバルト照射を行ない、各群の逐日的腫瘍体積変化、転移発生率、生存率などにつき比較検討を行なった。対照としては大気吸入照射群を用いた。

## 第3章 ガス吸入による組織内酸素分圧変動に関する予備実験

本実験に先立ち、先ずガス吸入による健常組織、腫瘍組織内の酸素分圧の変動に関し少しく予備実験を行なうと共に、測定時期等についても検討した。

### 第1節 実験動物及び実験腫瘍

前章に記述せるものを使用。

### 第2節 実験方法

実験方法も前章に記述せる方法による。

### 第3節 実験成績

#### 第1項 健常部並びに腫瘍部の組織内酸素分圧

大気中における健常部の組織内酸素分圧は平均 48.9 mmHg、腫瘍内の酸素分圧は平均 14.7 mmHg であり、腫瘍部では明らかに低値を示すことを確認した。

#### 第2項 ガス吸入による組織内酸素分圧の変化

1. ガス吸入並びに吸入停止による  
経時的変動情況

次いでガス吸入による組織内酸素分圧の上昇、並びに吸入停止による下降状態につき少しく検討を行なった。その健常部における変化情況の代表例は図5に示す如くで、吸入開始直後より酸素分圧は次第に上昇し、30秒乃至1分の間にはプラトーに達し、吸入停止後は上昇時よりやや緩慢に1分30秒乃至2分ではぼ吸入前の値に復することを認めた。尚上昇、下降状態は100%O<sub>2</sub>と混合ガスの間では差は殆んど認められない。又、腫瘍組織に於ても絶対値が健常部より低いたけで同様の結果を得た。

以上の結果に基づき、ガス吸入による酸素分圧値(絶対値)変化を測定するには、吸入開始3分以後に於て行うのが適当と考えられた。

2. 吸入による酸素分圧値(絶対値)の変化  
次に吸入開始3分以後の酸素分圧値の検討を行った

成績は図6に示した如くである。

即ち、健常部では100%O<sub>2</sub>吸入により101.7mmHgと約2倍になり、更に混合ガス吸入により108.0mmHgと僅かながら上昇することを認めた。一方腫瘍部でも100%O<sub>2</sub>吸入により28.0mmHg、混合ガス吸入により29.6mmHgと同様に更に上昇を認めた。

しかし健常部と腫瘍部との比較では健常部での酸素分圧上昇が著明な傾向が認められた。

第3項 小 括

以上の予備実験の成績を小括すると以下の如くである。

1. 健常部、腫瘍部のガス吸入前の大気中での組織内酸素分圧は平均夫々48.9mmHg、14.7mmHgであり、腫瘍部では明らかに低値を示す。

2. 100%O<sub>2</sub>及び混合ガス吸入による組織内酸素分圧は、健常部、腫瘍部共に吸入開始後約1分までの間にプラトーに達し、又吸入停止後は約2分で吸入前

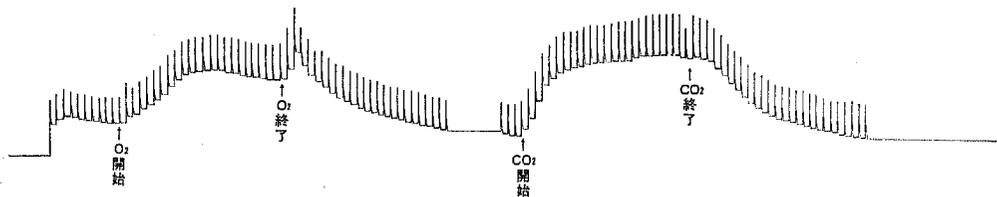
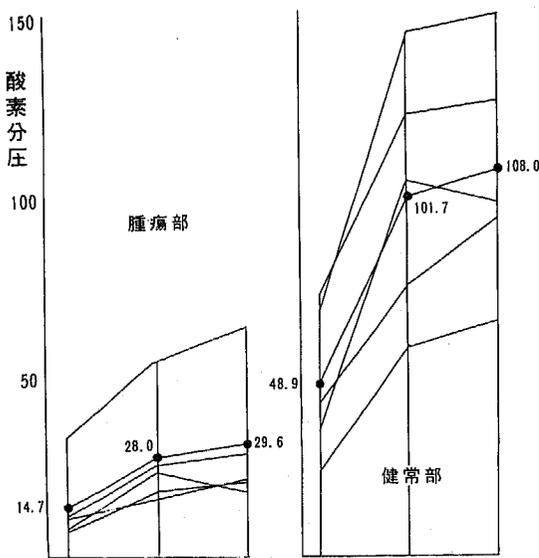


図 5. ガス吸入による組織内酸素分圧変化

(mmHg)



大気 100%O<sub>2</sub> 混合ガス 大気 100%O<sub>2</sub> 混合ガス

図 6. 100%O<sub>2</sub>及び5%CO<sub>2</sub>+95%O<sub>2</sub>吸入による酸素分圧の推移

の値に復する。

3. 上記ガス吸入による組織内酸素分圧は100%O<sub>2</sub>吸入により約2倍となり、混合ガス吸入で更に幾分高くなる。且つ、その増加は腫瘍部より健常部で著明である傾向が認められた。

以上の成績より、各種ガス吸入により組織内酸素分圧にかなりの変動のみられることを確認すると共に、本動物実験ではガス吸入後3分以降で照射を実施すべきと思われた。

第4章 各種ガス吸入照射による増感効果の  
比較に関する検討

予備実験成績より、ガス吸入によりかなり著明な組織内酸素分圧の変動のみられることを確認し得たので、ラッテに各種ガスを夫々吸入せしめながら<sup>60</sup>Co照射を行ない、ガス吸入をしなかった対照例との間に、腫瘍縮小情況等に関し如何なる差異を生ずるかにつき比較検討した。

第1節 実験材料および方法

第1項 実験動物および実験腫瘍

予備実験に同じ。

第2項 実験方法

第2章に記述せる方法による。

尚ガス吸入法、並びに照射条件等の大要は下記の如くである。

1. ガス吸入法

ラットを固定後、前述のガス吸入装置Aに収容し、外科用麻酔器で所定の濃度比に混合したガスを毎分6ℓガス入口より送り込み、ガス出口より排出せる気体は水中に導びき、約5分後より照射を実施した。

2. 照射条件及び照射線量

<sup>60</sup>Co 遠隔照射装置を用い、SSD 60cm, 照射野 12×12cm<sup>2</sup>, 線量率 101.5R/分 と一定にし、照射線量は第1編と同じ2000R 1回照射とした。

3. 腫瘍体積測定

腫瘍径を逐日的に測定し、腫瘍体積は Banzer の式により算出した。

第2節 実験成績

第1項 一括成績

照射後の腫瘍体積、転移発生の有無、生存率等について、対照群、100%O<sub>2</sub>群、混合ガス群の順に一括表示すると表1(1)~(5)の如くである。

此等の一括成績を基に、以下2、3の点につき少しく分析を試みた。

第2項 各群別の腫瘍の変化に

関する検討

先ず3群につき、夫々の腫瘍の変化を2~3の面より検討した。

1. 各群別腫瘍体積推移情況

先ず腫瘍体積の逐日的推移情況は以下の如くである。

(i) 大気吸入照射群

大気吸入群の逐日的腫瘍体積変化は図7の如くで全体の傾向として、照射後第1日目には腫瘍体積がなおかなり急激に増加するものが多いが、第2日目より減少を認める例が多くなり、4日目迄は減少は比較的急速であるが、5日目から7日目までは幾分緩やかとなり、以後は減少はあってもごく僅かであるか、又は不変の例が多くみられた。なお一旦50%前後まで減少した後、5~7日目より再び急激に増加を示す例が少数ではあるが認められた。

(ii) 100%O<sub>2</sub> 吸入照射群

次に100%O<sub>2</sub> 吸入群では図8に示す如く、照射後第1日目にして既に腫瘍の縮小傾向を示すものが約%と大気吸入群に比し多く、下降曲線もやや急速である傾向が認められる。即ち縮小度は一般に大気吸入群よりも大で、大気吸入群の平均減少曲線を下廻るものが多く、特に11日目以降ではその傾向が極めて顕著である。

表 1-(1)

大 気 群 (1)

計測日 No.	照射 前	照射 後1日	2	3	4	5	6	7	9	11	13	15
1	100	94.8	81.1	103.8	73.0	34.8	38.4	20.7	20.0	16.9	10.5	死亡
2	100	86.4	68.2	68.6	36.1	34.1	21.4	16.3	11.6	8.0	(-)	(-)
3	100	50.9	36.9	29.1	20.1	23.6	16.4	19.1	死亡			
4	100	124.2	88.0	41.9	12.9	7.8	15.4	13.2	11.4	16.4	28.5	死亡
5	100	105.9	49.2	56.7	35.6	38.2	28.7	19.4	10.4	12.4	8.6	(-)
6	100	108.4	53.3	39.2	32.6	17.6	20.4	16.7	18.4	9.6	7.4	8.4
7	100	83.1	46.6	41.7	21.5	8.2	10.4	8.2	7.7	7.4	6.8	6.8
8	100	196.2	134.2	89.1	59.3	38.5	37.6	23.4	20.4	26.2	18.5	9.6
9	100	121.1	84.3	62.1	49.5	39.7	30.1	17.1	12.4	死亡		
10	100	109.2	76.8	59.8	35.2	42.7	37.2	23.6	27.4	20.3	28.9	死亡
11	100	124.3	73.3	46.7	25.2	18.7	7.6	5.6	(-)	(-)	(-)	死亡
12	100	109.7	78.4	37.6	25.7	28.4	31.5	11.1	22.4	18.9	17.2	10.4
13	100	109.0	76.4	73.8	90.1	78.5	53.7	22.3	死亡			
14	100	39.0	68.3	83.6	55.9	46.7	36.2	18.0	10.6	8.2	(-)	(-)
15	100	82.4	76.3	84.5	89.7	38.5	34.6	15.4	(-)	(-)	(-)	(-)
16	100	72.4	94.3	47.1	37.8	24.6	20.5	18.2	22.5	17.6	14.2	8.6
17	100	220.7	124.3	80.9	41.2	30.4	20.3	22.5	24.2	18.9	12.7	(-)

数字中太字のものは転移発生をみたもの

表 1-(2)

大

気

群

(2)

計測日 No.	照射 前	照射 後1日	2	3	4	5	6	7	9	11	13	15
18	100	99.9	75.6	98.4	45.6	62.1	53.8	43.6	53.8	48.9	42.0	27.7
19	100	72.9	65.2	47.3	25.5	42.3	35.2	29.7	23.4	6.0	6.5	(-)
20	100	125.4	107.1	103.4	105.2	71.3	62.4	44.5	65.5	108.9	174.6	264.5
21	100	98.4	88.6	109.9	89.5	67.5	43.2	28.9	死亡			
22	100	164.3	80.8	74.5	35.8	15.7	20.8	34.5	21.4	16.2	18.9	死亡
23	100	152.3	197.0	74.1	84.9	38.7	43.2	25.7	(-)	(-)	(-)	死亡
24	100	87.1	90.3	51.9	35.9	53.5	47.7	25.8	17.9	16.4	8.3	死亡
25	100	145.4	107.4	74.3	83.4	51.4	42.7	33.4	23.1	19.6	23.3	死亡
26	100	80.2	59.1	40.8	22.6	21.7	24.5	28.4	11.6	20.7	14.8	9.6
27	100	168.4	96.4	73.4	78.6	58.4	48.1	33.6	37.2	30.4	23.2	死亡
28	100	114.7	76.8	48.3	51.1	35.6	42.6	34.5	30.6	28.5	26.3	18.5
29	100	93.7	138.5	113.2	73.4	69.0	39.6	42.9	死亡			
30	100	148.2	126.5	93.4	65.5	33.7	34.2	25.9	16.7	10.4	(-)	(-)
31	100	130.1	96.8	63.2	58.9	59.2	48.5	38.2	32.4	35.2	28.1	27.5
32	100	55.0	68.4	53.2	46.7	50.7	43.3	41.1	54.2	46.8	32.5	39.6
33	100	153.1	113.1	80.7	63.2	40.7	37.2	31.1	40.6	38.2	24.6	22.1
34	100	154.9	87.4	70.1	62.9	54.3	41.1	32.5	21.5	26.3	18.9	(-)
35	100	102.8	112.6	76.3	38.4	40.4	37.5	28.3	38.9	63.2	死亡	

数字中太字のものは転移発生をみたもの

表 1-(3)

大

気

群

(3)

計測日 No.	照射 前	照射 後1日	2	3	4	5	6	7	9	11	13	15
36	100	192.4	149.9	96.1	109.6	74.6	62.6	57.4	32.6	47.3	死亡	
37	100	213.8	185.2	147.3	89.3	68.9	54.4	94.5	97.4	128.4	死亡	
38	100	223.9	177.2	118.8	85.0	82.4	51.0	46.9	35.8	43.7	24.8	19.4
39	100	126.8	111.0	106.0	57.8	73.2	63.0	60.0	64.8	34.5	死亡	
40	100	198.0	156.7	179.9	88.0	76.7	59.1	63.4	62.8	45.7	23.6	9.4
41	100	117.6	165.9	126.9	101.0	82.4	67.8	74.3	95.9	124.5	158.7	196.4
42	100	104.3	97.9	90.7	72.7	67.5	91.0	90.6	108.4	死亡		
43	100	144.0	94.5	85.1	65.2	39.0	56.9	50.4	44.0	53.3	36.8	死亡
44	100	100.5	126.4	104.3	93.3	60.4	53.8	51.8	42.8	47.0	死亡	
45	100	140.0	118.1	70.5	59.1	72.4	61.4	45.5	48.8	40.7	38.5	死亡
46	100	109.4	104.7	78.3	69.7	53.8	57.2	46.9	52.6	49.2	42.1	36.8
47	100	143.7	106.4	87.1	57.6	62.7	43.9	56.4	49.1	38.6	37.1	51.4
48	100	126.8	118.4	106.5	139.4	76.0	57.4	50.8	42.7	56.5	58.2	29.6
49	100	110.0	80.6	82.4	36.9	死亡						
50	100	141.7	122.7	117.0	93.8	83.4	68.3	死亡				
51	100	154.6	108.6	72.4	76.3	84.5	死亡					
52	100	106.7	84.7	75.1	89.6	43.8	死亡					
平均	100	135.2	115.7	96.9	71.1	67.2	62.1	45.8	44.5	32.2	24.6	49.3

数字中太字のものは転移発生をみたもの

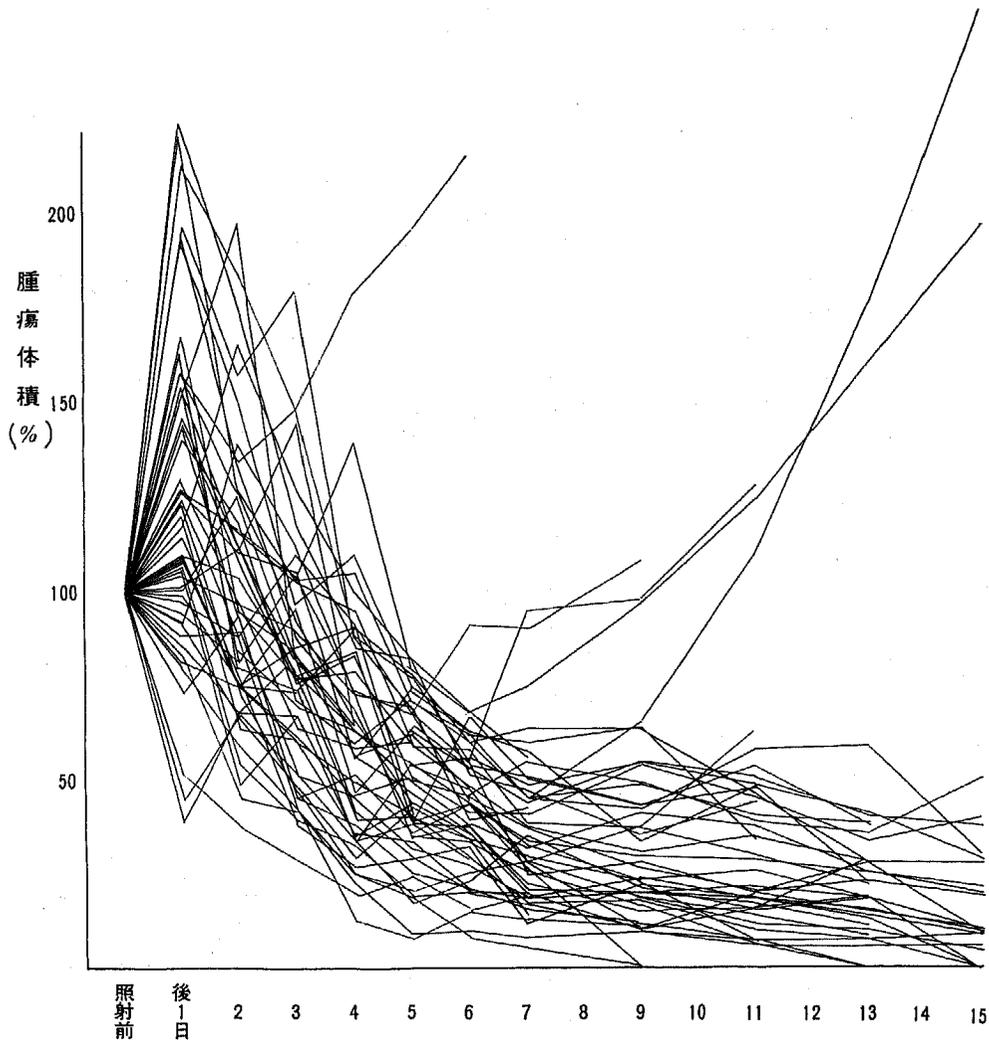


図 7. 大気吸入照射群 腫瘍体積変化

(iii) 5%CO<sub>2</sub>+95%O<sub>2</sub> 吸入照射群

更に混合ガス吸入群についての情況は図9に示す如くで、100%O<sub>2</sub>吸入群とほぼ同様の曲線を示すが、第2日目以降5日目までの縮小は一段と急速な傾向があり、以後やや緩やかに縮小又は消失する。大気吸入群の平均減少曲線との比較では5日目頃よりその殆んどがかなり下廻る情況であり、腫瘍の早期消失例も多い傾向が認められた。

2. 3群における平均腫瘍体積推移情況

前述の成績より更に3群の平均値の推移情況につき検討すると図10の如くである。

即ち、2日目以降の平均体積減少曲線は各群共ほぼ同様の低下情況を示すが、大気群では照射後第1日目において腫瘍の増大傾向が顕著にみられる事、及び7

日日以降は殆んど縮小せず13日目以後ではむしろやや増大の傾向がある事が他の2群に比して特異的である。又、平均値的には大気吸入群が最も高値を示し、混合ガス群が最も低値を示す事は興味ある事実と考えられた。

更に他面よりの検討として、照射後7日目の腫瘍体積の減少情況について検討してみると、照射前を100%として夫々の平均は大気吸入群38.9%、100%O<sub>2</sub>吸入群37.3%、混合ガス吸入群25.2%であり、混合ガス吸入群で最も著明な減少傾向が認められた。そこで7日目の腫瘍体積より感受性を推測した第1編に倣って、25%以下を感受性良好、25~45%を中等、45%以上を不良として、一応各群毎に検討してみると表2の如く、大気群では良好例35.4%、不良例

表 1-(4)

100%O<sub>2</sub> 群

計測日 No.	照射 前	照射後 1日	2	3	4	5	6	7	9	11	13	15
1	100	143.1	57.2	69.4	55.6	58.9	71.9	94.1	96.7	83.3	78.6	100.5
2	100	82.4	65.5	58.1	31.8	46.6	98.2	48.1	34.1	15.7	19.4	死亡
3	100	52.0	61.2	46.7	30.9	38.5	23.6	15.3	18.3	12.6	8.6	(-)
4	100	61.2	101.4	68.3	29.9	32.7	28.3	31.4	11.6	(-)	(-)	(-)
5	100	73.8	43.2	50.6	52.3	46.6	39.7	37.3	44.7	16.2	10.5	(-)
6	100	100.4	63.2	81.4	71.3	74.2	54.0	38.0	34.8	12.6	17.4	5.2
7	100	87.3	71.4	66.7	59.5	43.3	32.0	30.1	31.9	(-)	(-)	(-)
8	100	118.3	68.0	63.2	59.0	57.6	44.1	50.3	76.4	死亡		
9	100	132.4	111.8	86.4	57.6	48.3	32.6	32.4	38.8	21.8	48.6	死亡
10	100	122.4	119.2	93.4	71.6	55.1	30.8	34.7	18.4	(-)	(-)	(-)
11	100	89.4	70.6	61.3	52.9	40.4	31.1	7.3	12.4	7.8	12.4	7.0
12	100	96.1	81.6	67.6	53.2	58.5	33.9	33.8	27.7	15.8	9.9	11.4
13	100	105.8	88.9	83.3	56.1	49.8	30.6	30.5	26.3	20.6	26.3	死亡
14	100	83.6	55.1	56.4	36.5	23.6	11.1	16.9	9.6	(-)	(-)	(-)
15	100	96.1	78.2	70.7	51.9	30.1	20.6	13.2	11.5	21.4	16.8	20.5
16	100	63.0	71.3	54.6	46.7	42.4	57.2	36.8	42.4	死亡		
17	100	81.2	67.4	39.8	32.5	27.7	19.9	18.1	22.6	27.8	死亡	
18	100	75.2	75.6	68.8	51.8	58.6	60.1	47.1	34.5	28.1	20.5	14.0
19	100	67.2	48.2	56.8	38.7	34.6	38.5	24.6	28.8	16.3	8.7	(-)
平均	100	99.2	73.6	65.4	49.5	45.6	39.9	33.7	28.1	17.7	17.3	11.7

数字中太字のものは転移発生をみたもの

表 1-(5)

5%CO<sub>2</sub> + 95%O<sub>2</sub> 群

計測日 No.	照射 前	照射後 1日	2	3	4	5	6	7	9	11	13	15
1	100	77.3	50.9	42.5	43.3	30.8	28.2	20.6	13.7	(-)	(-)	(-)
2	100	61.9	58.8	64.3	54.9	22.6	16.8	21.9	16.8	(-)	死亡	
3	100	82.4	87.6	86.7	71.6	45.8	54.2	58.5	68.9	134.5	死亡	
4	100	76.9	53.9	39.8	26.4	10.3	21.5	8.6	(-)	(-)	(-)	(-)
5	100	61.3	68.6	64.9	62.9	64.6	58.5	44.1	34.4	44.0	20.2	18.4
6	100	112.6	124.4	126.6	108.5	90.1	86.0	63.5	53.3	56.7	40.4	38.4
7	100	178.9	92.3	89.7	61.5	死亡						
8	100	91.5	63.1	43.3	36.4	15.2	18.9	10.7	(-)	(-)	死亡	
9	100	122.6	85.0	78.8	50.5	22.1	40.4	38.6	16.2	死亡		
10	100	141.2	62.5	87.6	62.5	27.7	23.4	32.4	20.4	(-)	(-)	(-)
11	100	147.9	104.1	116.5	116.3	126.3	147.9	152.2	死亡			
12	100	80.3	76.3	73.1	40.2	23.6	46.5	35.4	16.2	8.6	7.2	死亡
13	100	142.1	38.6	59.1	31.4	13.5	11.8	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
14	100	81.7	61.1	44.4	36.1	23.3	16.2	19.7	10.6	14.1	20.3	(-)
15	100	125.7	104.7	84.5	30.0	13.9	4.7	(-)	死亡			
16	100	78.9	112.2	68.5	35.8	20.6	20.6	24.6	16.5	11.4	9.2	(-)
17	100	75.8	69.5	47.6	38.2	13.2	11.9	(-)	死亡			
平均	100	102.3	77.2	71.0	56.3	36.5	33.9	25.2	20.5	11.2	10.9	7.1

数字中太字のものは転移発生をみたもの

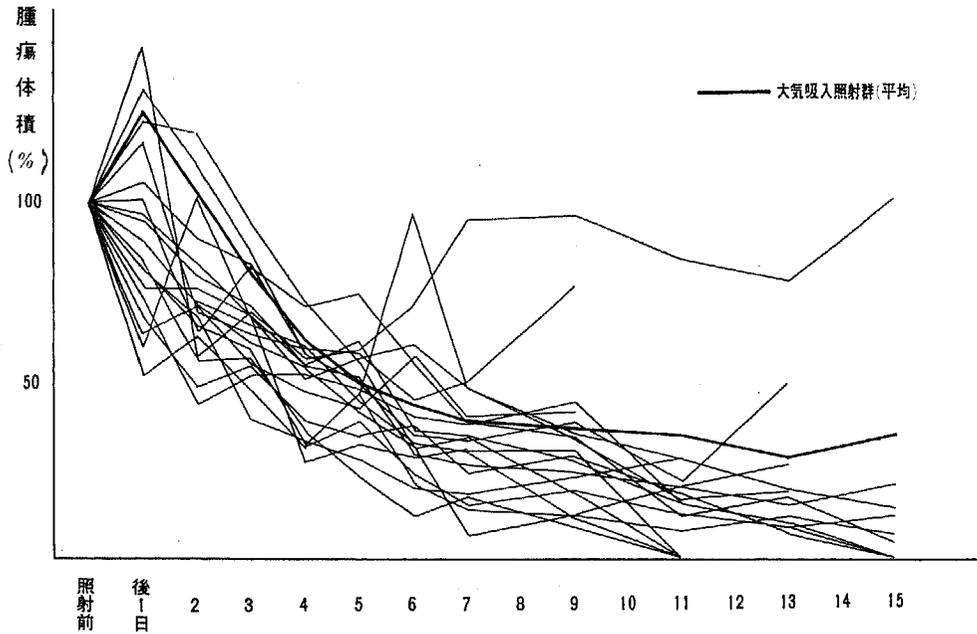


図 8. 100%O<sub>2</sub> 吸入照射群 腫瘍体積変化

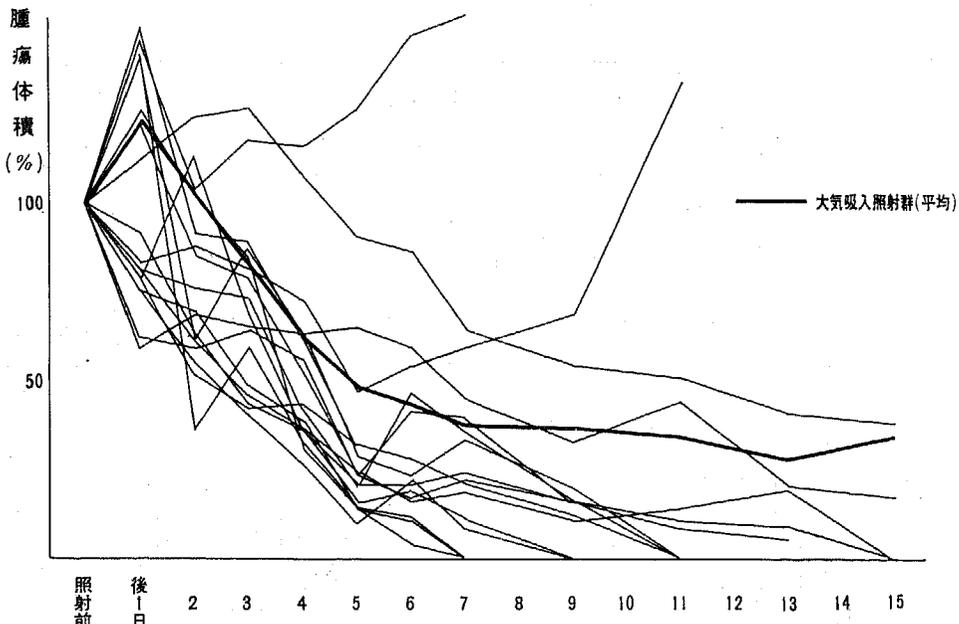


図 9. 5%CO<sub>2</sub>+95%O<sub>2</sub> 吸入照射群 腫瘍体積変化

27.1%であるのに対し、O<sub>2</sub> 群では良好例31.6%、不良例21.1%と著差を認めないが、混合ガス群では良好例56.3%、不良例18.8%と良好例の多い傾向が認められた。

3. 各群間の腫瘍消失率についての比較  
照射後15日の観察期間中における腫瘍の消失率を3

群間で比較してみると図11の如くである。即ち、大気吸入群では52例中10例19.3%と最も低く、100%O<sub>2</sub> 吸入群で19例中7例36.9%、混合ガス吸入群では17例中10例59.2%で最も高率であり、この事実からは混合ガスは特に照射野内の腫瘍の感受性を高めるのではないかと考えられた。

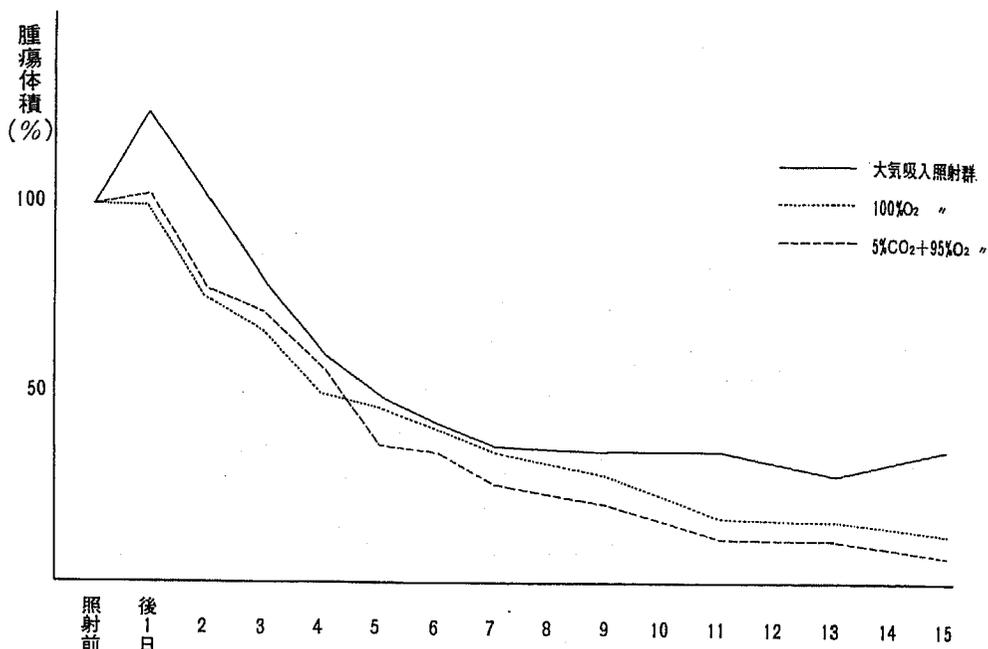


図 10. 大気・100%O<sub>2</sub>・5%CO<sub>2</sub>+95%O<sub>2</sub> 吸入群における腫瘍体積変化の比較 (平均値)

表 2 照射後7日目の腫瘍縮小度からみた3群の比較

吸入ガス	大 気	100% O <sub>2</sub>	5%CO <sub>2</sub> + 95%O <sub>2</sub>	計
腫瘍体積				
25% 以下	17 (35.4%)	6 (31.6%)	9 (56.3%)	32例
25 ~ 45%	18 (37.5%)	9 (47.3%)	4 (24.9%)	31 "
45% 以上	13 (27.1%)	4 (21.1%)	3 (18.8%)	20 "
計	48 (100%)	19 (100%)	16 (100%)	83 "

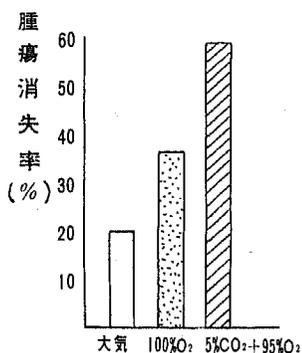


図11. 腫瘍消失率の比較

4. 各群における転移発生率の比較

照射15日(腫瘍移植後22日)までの転移の発生率につき検討した成績は図12に示す如くである。即ち、大気吸入群52例中28例53.8%、100%O<sub>2</sub>吸入群19例中7例36.8%、混合ガス吸入群17例中12例70.1%であり、

混合ガス吸入群で最も高率であった。しかも原発巣が消失したにもかかわらず転移の発生をみたものが混合ガス吸入群で5例認められたことは極めて注目すべき事実と考えられた。

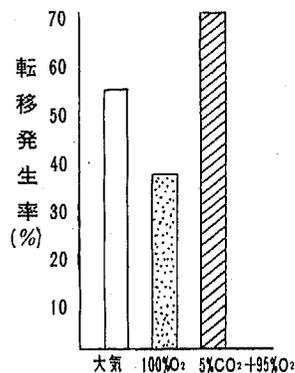


図12. 転移発生率の比較

5. 体重変化の比較

副作用の指標として行なった3群間の体重変化情況の比較は表3, 図13の如くで, 殆んど差異は認められない。

6. 生存率の比較

最も重要である生存率についての検討成績は図14の如くであり, 大気群52例中26例50.0%, 100%O<sub>2</sub>群19例中13例68.4%, 混合ガス群17例中8例47.1%で, 100%O<sub>2</sub>

表 3 体 重 変 化 の 比 較

照射後日数	0	1	2	3	4	5	6	7	9	11	13	15
大 気	100	99.7	101.9	102.8	101.6	111.5	110.8	113.7	112.4	115.0	116.0	120.8
100% O <sub>2</sub>	100	99.6	100.6	103.8	109.6	109.8	110.3	113.6	112.9	116.0	120.4	124.7
5%CO <sub>2</sub> + 95%O <sub>2</sub>	100	100.7	103.0	109.0	114.6	107.7	108.3	111.0	110.9	117.9	115.7	119.3

(各群共 照射前を100とし換算した値)

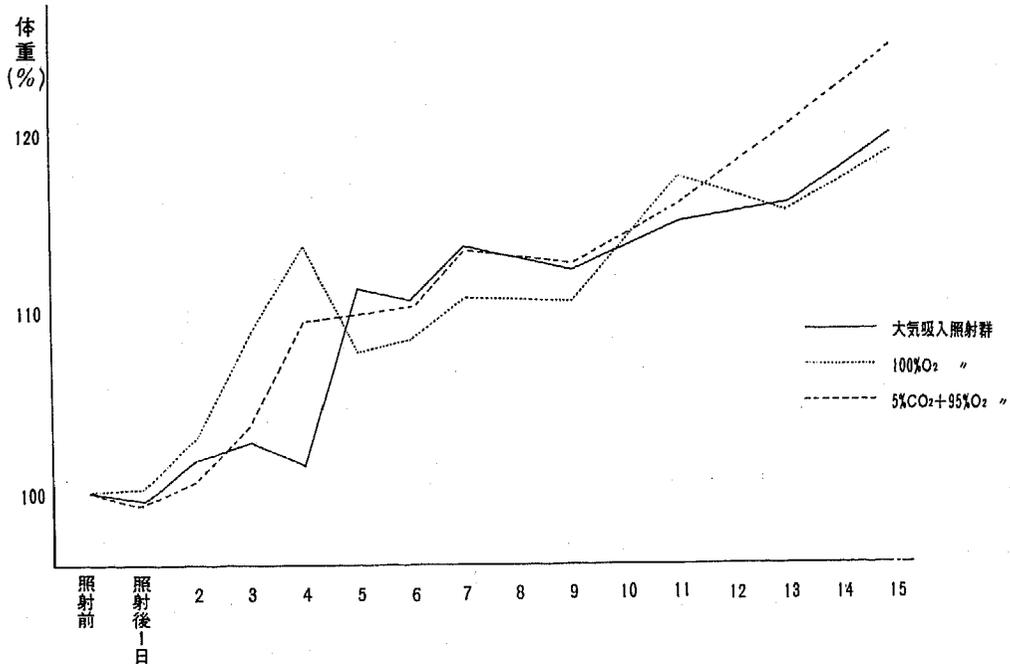


図 13. 大気・100%O<sub>2</sub>・5%CO<sub>2</sub>+95%O<sub>2</sub> 群における体重変化の比較 (平均値)

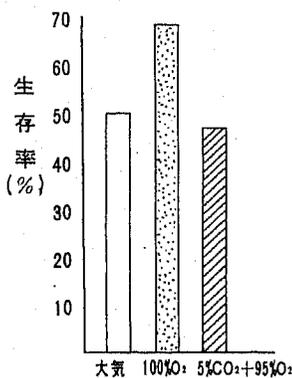


図14. 生存率の比較

群で最も高率であることを認めた。先の腫瘍縮小率, 転移発生率と併せ考えると混合ガス吸入群で生存率が低いのは転移発生と密接な関連があるものと思われる。

第3項 小 括

(i) 腫瘍縮小度に関する検討では, 大気群に比し, 100%O<sub>2</sub>群, 混合ガス群で著明であるが, 100%O<sub>2</sub>群と混合ガス群との間には大なる差異は認められない。

(ii) 照射による原発巣の消失率では, 混合ガス群で最も大で, 100%O<sub>2</sub>群, 大気群の順に低下する。

(iii) 転移の発生率に関しては, 混合ガス群で最も高く, 大気群, 100%O<sub>2</sub>群の順に低下する。

(iv) 照射後15日間における生存率の比較では

100% O<sub>2</sub> 群で最も高く、大気群、混合ガス群の順に低下する。

(v) 副作用の指標としての体重変化においては3群間に差異は認められなかった。

### 第5章 総括並びに考按

放射線感受性に関する研究は現在二つの方向を目指している。即ち第1は線感受性を予知しようとする試みであり、第2は線感受性を増加せしめんとする試みである。

著者は今回線感受性と酸素分圧に関し、第1編では線感受性予知因子としての腫瘍内酸素分圧の意義につき2, 3の検討を試みたが、本篇では酸素効果を利用して線感受性を増加せしめる方法につき基礎的検討を試みた。

第1編でも述べた如く、生体に発生せる腫瘍内には無酸素領域が存在する可能性がかなり高く、しかもかかる領域<sup>13)</sup>に生存する細胞は線感受性が極めて低いことは既に明らかな事実である。従ってこうした細胞を減少乃至消失せしめる手段があれば、照射療法の効果は飛躍的に改善される期待が持たれると考えられる。

特にX線又はγ線程度の低いLET (lineal energy transfer) の線源を使用することの多い現段階の放射線療法にあっては、そのO. E. R. (oxygen enhancement ratio) は2~3とかなり大であり、このため近年この所謂 anoxic cell に対応する方法に大きな関心が寄せられ多くの方法が試みられていることは周知の事実である。

従来試みられた方法は、①特別に anoxic cell を目標としてその消滅を計る方法、②腫瘍組織の酸素消費を低下せしめ間接的に酸素分圧を上昇せしめる方法、③腫瘍内酸素分圧を直接上昇せしめる方法などに大別することができる。

①については、anoxic cell を一定時間低酸素の状態におくことにより、そのうちの何割かが死滅吸収されるから、結局毛細血管と残存せる anoxic cell の距離が短縮される事となり、その時期を待って照射する方法がある。Thomlinson<sup>19)35)</sup> は RIB<sub>5</sub> 腫瘍を有するマウスを24時間8% O<sub>2</sub> 中に置き、その後90分間大気中に戻した後に照射を行ない、対照例の約%の線量で同一効果を挙げ得たと報告している。ただし本法は、臨床的には危険性が高く末だに実用化されるには至っていない。

②の方法は、腫瘍の酸素消費を減少せしめることにより、毛細血管内酸素分圧は同じであっても腫瘍細胞への酸素供給量を増加せしめようとする試みである。例

えば代謝率を低下させるための低体温照射、酵素による代謝抑制などの諸法がこれに属するが④と同様臨床応用の段階には至っていない。ただ放射線療法で現在最も一般的に行われている分割照射法<sup>36)</sup>は、酸素分圧の面からみてこの②に属する方法と考えられ、本法を上記の各法と組合せることによりかなりの臨床効果を期待しうるのでないかと考えられる。

③の直接酸素分圧を高めようとする試みは最も単純な方法であり古くから注目され、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の静注法、および酸素吸入法など実際への応用も行われている。このうち Mallams<sup>28)29)</sup>等が始めて試みた支配動脈又は腫瘍内に希釈過酸化水素水を注入する方法については、上条<sup>24)</sup>も腫瘍部と健常部の酸素分圧の上昇には時間的ずれのあることを証明し、この差の最高となる時点で照射を行なうことにより治療効果を高め得る可能性のあることを認めている。しかし本法は手技が複雑であり、更に栓塞の危険等の問題点もあって、四肢・頭頸部など特殊の部位を除いて非実用的であり、特に子宮癌に対する応用には多くの難点のあることを指摘している。従って酸素効果を現実に応用する方法としては、高圧酸素療法<sup>7)14)32)33)34)41)43)44)</sup>に代表される酸素吸入法<sup>18)23)35)38)46)</sup>が最も一般的且つ有効な方法とされている。

高圧酸素療法の理論的裏づけとして、低酸素の場合において酸素分圧を上昇させた方が、高酸素(少なくとも健常組織内酸素分圧以上-40mmHg前後以上-)の場合で酸素分圧を高めるのに比して、はるかに線感受性を増加させ得る<sup>13)22)</sup>という考え方がその基礎をなしている。事実高圧酸素療法の際に健常組織障害はさほど増大することなく、治療効果がかなり向上することが認められている。

しかし一方本法にも、④中枢神経系<sup>10)17)</sup>、呼吸器系などに対する酸素中毒、⑥腫瘍増殖<sup>18)16)</sup>ないし転移促進に対する危険性、⑦装置が高価であり操作が困難であることなどの欠陥もあり、その改善が更に要望されている。

これに対し、1952年 Hollocraft<sup>21)</sup>によりCO<sub>2</sub>混合O<sub>2</sub>ガス(1気圧)吸入照射法が紹介されたが、本法では高圧酸素法に匹敵する照射効果を得ることができる上、副作用も少ないとして近年その再検討が行われ、将来現在の高圧酸素療法に代る可能性もあると考えられる。

CO<sub>2</sub>混合O<sub>2</sub>ガス吸入法は最初は主として頸動脈閉塞等に伴う脳血管障害を改善する目的で開発され、Schmidt, Simons, Schieve<sup>34)38)</sup>等の研究に続き、Hegedusは5%CO<sub>2</sub>吸入により、脳血行は約40%増加

することを報告している。

本法を線感受性の面に応用したのは前述の Hollo-craft<sup>21)</sup>が最初でA系の♂マウスに移植したリンパ肉腫に大気、92%N<sub>2</sub>+8%O<sub>2</sub>、5%CO<sub>2</sub>+95%O<sub>2</sub>を夫々吸入させながら1300radのX線1回照射を行ない、腫瘍の縮小度を比較した結果、5%CO<sub>2</sub>群で縮小度が最も大であることを認めている。

その後 du Sault (1959年)はC<sub>3</sub>Hマウスの自然発生乳癌に週2回各1000R宛計6000R照射を行ない、5%CO<sub>2</sub>+95%O<sub>2</sub>群と3気圧100%O<sub>2</sub>群とで殆んど同じ治療率を得ており、Inch<sup>25)</sup>(1966年)らは、血管分布の豊富な腫瘍と乏しい腫瘍について、夫々大気、1気圧100%O<sub>2</sub>、5%CO<sub>2</sub>+95%O<sub>2</sub>吸入照射を行ない、血管分布の乏しい腫瘍では殊に5%CO<sub>2</sub>群の治療率が100%O<sub>2</sub>群に比して優れていることを報告している。

更に又1967年渡辺<sup>43)</sup>、Thomlinsonは大気、3気圧100%O<sub>2</sub>、5%CO<sub>2</sub>+95%O<sub>2</sub>、anoxicの4群に線量を変えて照射を行ない、1000radまではanoxicを除く3群間に照射効果に差はなく、1500radで100%O<sub>2</sub>、5%CO<sub>2</sub>+95%O<sub>2</sub>群は大気群より効果大、2000radでは3気圧100%O<sub>2</sub>群が5%CO<sub>2</sub>+95%O<sub>2</sub>群より効果は大となるが、臨床レベルでの線量を考える時CO<sub>2</sub>混合ガスは充分3気圧100%O<sub>2</sub>に匹敵する方法であると述べている。

このCO<sub>2</sub>混合ガス吸入による線感受性増加の理由としては、Inch<sup>25)</sup>らが述べる如く、①毛細血管の拡張による低酸素領域への血流量の増加、②呼吸中枢刺激による呼吸数の増加とそれによる動脈血内酸素分圧の上昇、③毛細血管の透過性亢進などが考えられている。

次にCO<sub>2</sub>を混合せるO<sub>2</sub>を吸入せしめた際の組織内酸素分圧の変化に関しては、Cater<sup>5)</sup>等は20%CO<sub>2</sub>+80%O<sub>2</sub>、100%O<sub>2</sub>、大気を夫々吸入せる際の筋肉内、骨髄内、腫瘍内の酸素分圧の測定を行ない、100%O<sub>2</sub>よりも20%CO<sub>2</sub>+80%O<sub>2</sub>吸入による酸素分圧の増加が大であり、特に健常部よりも腫瘍部での増加が大であるとしている。

更にO<sub>2</sub>とCO<sub>2</sub>の至適混合比に関しては、du Sault<sup>11)</sup>はC<sub>3</sub>HHeJマウスを用い、0・2・5・10・20%のCO<sub>2</sub>混合情況下に照射成績を比較(週2回、2000R宛計6000R)し、CO<sub>2</sub>の割合が5%までは治癒率の向上がみられるが、それ以上ではCO<sub>2</sub>の割合が増すと逆に治癒率は低下することを認めている。その理由として、5%まではCO<sub>2</sub>の呼吸促進並びに血管拡張作用により酸素がより多く腫瘍内へ供給されるが、それ以上では酸素の量自体が少なくなるため腫瘍内酸素分圧が低下するためであろうと推論している。

尚、臨床的に重要であるCO<sub>2</sub>混合ガス吸入による副作用に関しては、Churchill-Davidson<sup>36)</sup>らは所謂高圧酸素療法においてチェンバー内に蓄積するCO<sub>2</sub>は痙攣発作の発現を高めると警告しているが、Hege-dus、Scheckelford<sup>22)</sup>はかなり重篤な脳血管障害の症例に5%CO<sub>2</sub>+95%O<sub>2</sub>を吸入させても何ら副作用を認めず、少なくとも5%以下の濃度のCO<sub>2</sub>による副作用は先ずないものと推測している。du Saultも動物実験で体重変化を指標としてCO<sub>2</sub>混合ガス、100%O<sub>2</sub>、大気群を比較し、その間に差異は認められず、又吸入による直接的影響と考えられる所謂early deathはO<sub>2</sub>群で最も高く、CO<sub>2</sub>混合ガス吸入群では1時間吸入を続けてもThomlinsonらの高圧酸素チェンバーで見られる如き痙攣発作は認められないと報告している。

更に、高圧酸素吸入時にも懸念されている腫瘍増殖乃至は転移の促進に関しては、du Sault<sup>12)</sup>、Inch<sup>25)</sup>、渡辺<sup>43)</sup>らはいずれも他の方法に比べてCO<sub>2</sub>混合ガス吸入時に発生率が特に高くなる事実はないとしている。

著者も今回 du Sault<sup>11)</sup>の実験に基づき混合比をCO<sub>2</sub> 5%、O<sub>2</sub> 95%とし、少しく基礎的検討を試みた。その成績では、先ず混合ガス吸入による組織内酸素分圧の上昇に関しては、O<sub>2</sub>吸入によるものに比し幾分高い程度であり、特に健常部での上昇が腫瘍部におけるより大で、この点Cater<sup>5)</sup>等の成績と異なる結果が認められた。これは実験に用いた腫瘍の構築上の差異、および混合ガスの比率の差異などに起因するものと考えられる。

又、吸入による組織内酸素分圧の経時的变化に関する検討では、吸入開始から30秒乃至1分でプラトーに達する結果が得られ、T. C. I. (thermal circulation index)を用いたInch<sup>25)</sup>等の3～5分より更に短かい時間の内に酸素分圧は最高値に達することを確認した。

本法の照射効果に対する影響を腫瘍の縮小度の面より検討した成績では、大気群に比してO<sub>2</sub>群、混合ガス群と共に著明な縮小を認めたが、O<sub>2</sub>群と混合ガス群の間には著差は認められなかった。しかし原発巣の消失状況において、混合ガス群よりO<sub>2</sub>群に比し早期から多く出現する傾向が認められ、この点からは腫瘍の増感効果はO<sub>2</sub>単独よりも大であるように考えられた。

更に実験中における混合ガス吸入によると考えられる死亡例はなく、その他特記すべき副作用は全く認められなかった。

しかしながら転移の発生頻度に関しては、混合ガス群が大気群、 $O_2$ 群に比して高率であり、生存率が $O_2$ 群、大気群に比して低い成績しか得られなかった事は、臨床応用に重大なる障害となるものと考えられた。確かに生存率の低下が転移発生が大であることによるか、或いは又混合ガス吸入の影響によるものかについては、極めて問題のある所であるが、①吸入中の死亡ないし照射後の虚脱状態からの回復時間に差異の認められなかったこと、②死亡例が照射後5日目の1例を除き、総て吸入からかなり経過した9日目以後にみられること、③ $CO_2$ には血管拡張作用があることなどの点より、転移発生が主因となっているものと考えられる。

臨床症例についても今後検討を進めたいと考えているが、その為には転移発生頻度が大であることの真の原因の究明とその防止に関し、更に慎重な基礎的検討が必要と考えられる。

## 第6章 結 論

以上著者は放射線感受性に関連せる一連の検討を行ない、特に酸素分圧変更の面より混合ガス吸入についての2, 3基礎的実験を試み以下の如き知見を得た。

1.  $100\%O_2$ 又は $5\%CO_2+95\%O_2$ 吸入による組織内酸素分圧は、吸入直後から上昇し1分以内にプラトーに達する。その時の酸素分圧の絶対値は大気吸入時の約2倍に達する。

2.  $5\%CO_2+95\%O_2$ 吸入照射により、 $O_2$ 又は大気に比して原発巣に対する照射効果は増強されるようであるが、転移の発生頻度が高くなり、生存率では $100\%O_2$ 吸入照射に比して低い傾向がみられた。

3.  $5\%CO_2+95\%O_2$ 吸入による直接的副作用は特に認められなかった。

以上の成績より、 $CO_2$ 混合ガス吸入法は或る面では $O_2$ 吸入法に勝る方法であることを認めたが、その反面注意すべき点も多いことを確認した。特に転移発生率の高いこと、生存率の低い事等は、臨床応用の際極めて大なる障害となるものであり、今後その原因の追求と予防法の確立が必要と考えられた。然しこれらの問題点は現在実用化されつつある高圧酸素療法と相通ずるものも多く、従って今後の臨床的応用も充分期待し得るものと思われる。

稿を終るに臨み、御指導御校閲を賜った恩師岩井正二教授に深謝致しますと共に、種々御教示下さった福田助教授、石井講師、塩沢講師、曾根原講師、上条博士をはじめ教室各位、中央レントゲン鈴木副部長はじめ各位に感謝致します。

なお本論文要旨は第7回日本核医学総会及び第27回日本癌学会総会において発表した。

## 文 献

- 1) Asano, T. : GANN, 59 : 97, 1968
- 2) Belli, J. A. and Andrews, J. R. : J. Nat. Cancer Inst., 31 : 689, 1965.
- 3) Cater, D. B., Hill, D. W., Lindrop, P. H., Nunn, J. F. and Silver, I. A. : J. appl. Physiol., 18 : 888, 1963,
- 4) Cater, D. B. and Silver, I. A. : Acta Radiol., 53 : 233, 1960.
- 5) Cater, D. B., Schoeninger, E. L. and Watkinson, D. A. : Lancet, 2 : 381, 1962.
- 6) Churchill-Davidson, I., Sanger, C. and Thomlinson, R. H. : Lancet, 1 : 1091, 1955.
- 7) Churchill-Davidson, I., Sanger, C. and Thomlinson, R. H. : Brit. J. Radiol., 30 : 406, 1959.
- 8) Dettmer, C. M. et al : Am. J. Roentgenol, 100 : 804, 1968.
- 9) Dewey, D. L. : Nature, 186 : 780, 1960.
- 10) Dickens, F. : Biochem. J., 40 : 145, 1946.
- 11) du Sault, L. A. Eyler, W. R. and Doffen, G. D. : Am. J. Roentgenol., 82 : 688, 1959.
- 12) du Sault, L. A. et al : Brit. J. Radiol., 36 : 749, 1963.
- 13) Elkind, M. M. and Sutton, H. : Nature, 184 : 1293, 1959.
- 14) Emery, E. W. : Brit. J. Radiol., 37 : 722, 1964.
- 15) Evans, M. T. S. and Naylor, P. F. D. : Brit. J. Radiol., 36 : 418, 1963.
- 16) Feder, B. H., Stein, J. J. : Radiology, 90 : 1181, 1968.
- 17) Foster, C. A. and Churchill-Davidson, I. : J. appl. Physiol., 18 : 492, 1963.
- 18) Gray, L. H. : Scient. Basis Med., 7 : 314, 1959.
- 19) Hall, E. J. et al : Brit. J. Radiol., 39 : 302, 1966.
- 20) Hegedus, S. A. and Schackelford, R. T. : J. A. M. A., 191 : 279, 1965.
- 21) Hollocraft, J. W., Lorenz, E. and Matthews, E. : J. Nat. Cancer Inst., 12 : 751, 1952.
- 22) Howard-Flanders, P. and Wright, E. A. : Nature, 175 : 428, 1955.
- 23) Howerd-Flanders, P. and Moore, D. : Rad. Res., 9 : 422, 1958.

- 24) Hultborn, K. A. and Forssberg, A. G. : Acta Radiol., 42 : 475, 1954.
- 25) 上条規宏 : 信州医誌, 14 (6) : 769, 1965.
- 26) Inch, W. R., Mc Credie, J. A. and Kruuv J. : Acta Radiol. (Ther.), 4 : 17, 1966.
- 27) Kruuv, J. A., Inch, W. R. and Mc Credie, J. A. : Cancer, 20 : 51, 1967.
- 28) Lambert sen, C. J., Ewing, J. H., Kough, R. H., Gould, R. and Stroud, M. W. : J. appl. Physiol., 8 : 255, 1955.
- 29) Longmuir, I. S. : Tissue Oxygen Requirements, Scient. Basis Med., ann. Rev., p. 300, 1966.
- 30) Mallams, J. T., Balla. G. A. and Finney, J. B. : Am. J. Roentgenol., 93 : 160, 1965.
- 31) Mallams, J. T., Finney, J. W. and Balla, G. A. : Sth. Med. J., 55 : 230, 1962.
- 32) Mc Credie, J. A., Inch, W. R., Kruuv, J. and Watson, T. A. : Cancer, 19 : 1537, 1966.
- 33) Sanger, C. : Am. J. Roentgenol., 81 : 498, 1959.
- 34) Schieve, J. F. and Wilson, W. P. : Am. J. Med., 19 : 171, 1953.
- 35) Seamen, W. B., Tapley, N. D., Sanger, C., Jacox, H. W. and Atkins, H. L. : Am. J. Roentgenol., 85 : 816, 1961.
- 36) Suit, H., Lundberg, R., Suchato, C. and Ozene, A. : Am. J. Roentgenol., 99 : 895, 1967.
- 37) Suit, H. and Maeda, M. : Am J. Roentgenol., 96 : 177, 1966.
- 38) Symonds, C. P. : Modern Trends in Neurology. New York, Harper and Row Publisher, 91 : 1957.
- 39) Thomlinson, R. H. : Brit. J. Radiol., 39 : 158, 1966.
- 40) Thomlinson, R. H. : Brit. J. Radiol., 36 : 89, 1963.
- 41) Thomlinson, R. H. : Brit. J. Cancer, 14 : 555, 1960.
- 42) 梅垣洋一郎 : 日医放会誌, 26 : 1242, 1968.
- 43) 梅垣洋一郎 : 癌の臨床, 12 : 671, 1966.
- 44) Van den Brenk, H. A. S. et al. : Am. J. Roentgenol., 102 : 8, 1968.
- 45) 渡辺哲敏, Thomlinson R. H. : 日医放会誌, 27 : 1558, 1968.
- 46) Wildermuth, O. : Radiology, 82 : 767, 1964.
- 47) Wildermuth O. : J. A. M. A., 191 : 986, 1965.
- 48) Withers, R. D and Scott, O. C. A. : Brit. J. Radiol., 37 : 720, 1964.
- 49) Wright, E. A. and Howard-Flanders, P. : Acta Radiol. 48 : 26, 1957

(昭和43年11月15日 受付)