

子宮頸癌の放射線感受性に関する研究

第1編 放射性磷(^{32}P)摂取率の子宮頸癌放射線感受性に対する意義

桜井 皓一郎

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 the Radiosensitivity of the Uterine Cervical Cancer
Part I. Significance of Radioactive Phosphorus (^{32}P) Uptake on the Radiosensitivity of the Uterine Cervical Cancer

Koichiro SAKURAI

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine,
Shinshu University
(Director: Prof. S. Iwata)

第1章 緒言

^{32}P が一般に代謝の旺盛な組織に集中することについては幾多の業績があり、悪性腫瘍に関しても宝田⁴²⁾、山下⁵⁵⁾ Tuttle⁴⁷⁾、らは動物移植腫瘍についてその集中性を認めている。子宮癌についてもすでに Sturgis³⁹⁾、岩井¹⁸⁾、藤森⁶⁾、甲田²⁴⁾その他により非癌組織に比し ^{32}P 摂取率が高いことが確認され、癌の補助的診断法の一つとしての可能性が論ぜられている。しかしこれまでの子宮癌における成績では症例によりその摂取率にはかなりのバラツキがあることが認められており、甲田²⁵⁾はかかる差異のあることから更に進んで夫々の症例の放射線感受性を推測し得る一つの因子となし得るのではないかと報告している。

著者も今回かかる見地より、子宮頸癌患者の試験照射(1,000R)前後における原発巣の ^{32}P 摂取率およびその低下状況などと放射線感受性との間に何らかの関連性があるか否かにつき動物実験ならびに臨床実験を行ない、2~3の知見を得たので報告する。

なお臨床的に汎用されている放射線感受性という概念は今日なお一定の確たる定義がなく、問題の多いところであるが、今回は一応動物実験では照射後4日目の腫瘍の縮小率、臨床実験では試験照射後7日目の組織所見ならびに肉眼的縮小の状態、すなわち試験照射による一次効果をもって放射線感受性を推定することにした。

第2章 摂取率に関する基礎的検討

先ず臨床実験に先き立ち実験腫瘍により若干の基礎的検討を行った。

即ち先に教室の上条²¹⁾が発表した感受性変更法を応

用し、はたして感受性良好群と不良群とに分け得るか否かにつき再検討すると共に、更に若し分け得るならば両群間において ^{32}P 摂取率に有意差が認め得るかを検討する目的で以下の動物実験を行なった。

第1節 実験材料ならびに実験方法

第1項 実験材料

1. 実験動物

実験動物は6~8週令、体重100~120g前後のドンリウ系近交系雌性ラットを用いた。

2. 実験腫瘍

実験腫瘍は佐々木研究所より譲渡された腹水肝癌AH-109A 308代を継代移植して使用。

移植方法は9日間ラット腹腔内に培養された腫瘍細胞を含む腹水を採取、白血球用メランジュールで細胞数を計数後、 10^5 個の腫瘍細胞を含む腹水をラット右大腿部外側皮下にツベルクリン注射針で移植。移植後7日頃には直径20~30mmの結節状となり、このうち腫瘍の大きさの等しいものを可及的に選び実験に供した。

第2項 実験方法

1. 照射方法

照射には照射野内にラット右脚のみを露出固定し得る固定台を使用。他部を厚さ10cmの鉛板で遮蔽後島津製RT-10000型コバルト60回転照射装置を用いてテレコバルト固定照射を行なった。照射条件はSSD 60cm、照射野 $12 \times 12\text{cm}^2$ 、線量率101.5R/分に統一し、線量率はSimens universal dosimeterを用いて測定した。

2. 腫瘍体積計測法

照射直前および照射後の腫瘍体積変化につき逐日のにノギスを用いて、できるだけ正確に長径、短径および高さを計測し、Banzerの式⁹⁾により腫瘍体積を算

出し、照射後の腫瘍体積を照射直前の体積に対する百分比で表わした。

Banzer の式

$$\text{体積} = (\text{長径} - 3)(\text{短径} - 3)(\text{高さ} - 3) / 2$$

第2節 予備実験

本実験に先き立ち照射線量などにつき2~3の予備実験を実施した。

第1項 照射線量に関する予備実験

本実験に用いる至適線量を決定するため、移植後7日目の腫瘍のほぼ同大のラットにつき、照射線量と腫瘍縮小度との関係を検討した。

1. 実験方法

実験腫瘍に1,000R, 2,000R, 3,000R 夫々一時照射し、各群(一群5匹)と非照射対照群につき腫瘍縮小状況を観察した。

2. 実験成績

成績は図1の如くで、非照射対照群では腫瘍は直線的な増大を示すのに対し、照射群ではいずれも縮小が認められた。

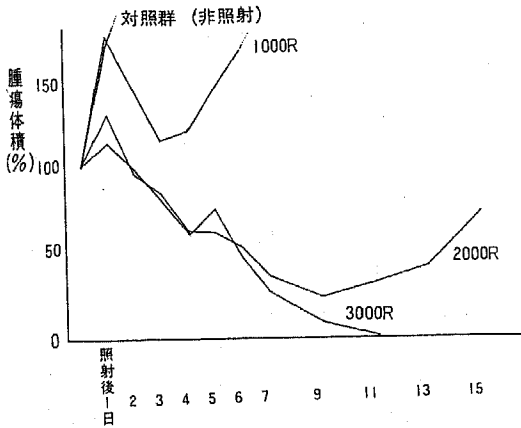


図1. 線量別腫瘍体積推移

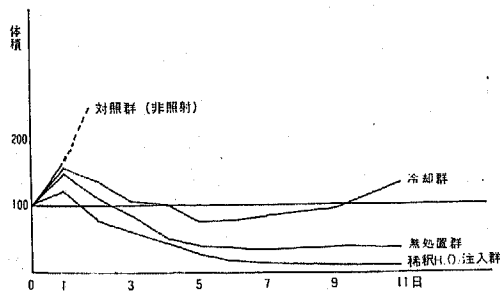


図2. 各群平均腫瘍体積の推移

各群別では1,000R 群は照射後第3日目まで腫瘍の縮小傾向がみられるが、以後は急速に増大傾向を示した。また2,000R, 3,000R 群では照射後4日目までは略々同様の縮小曲線を示すが、6日目以降は多少の差異が認められるようになる。すなわち3,000R 群は2,000R 群に比し急速な縮小傾向を示し、9日目には半数以上において腫瘍の消失がみられた。

以上の結果より本実験においては照射線量は2,000R が最も適当と考えられた。

第2項 感受性変更法に関する予備実験

次に上条の検討した感受性変更法の応用の可否につき少しく予備実験を試みると共に、照射後の最も適切な³²P 摂取率を測定する時期についても検討した。

1. 実験方法

無処置群、稀釈過酸化水素水注入群(以後H₂O₂注入群と省略)、冷却群および非照射対照群の4群(1群5匹)に分け、前3群に対し2,000Rの1回照射を行ない、各群の腫瘍体積変化につきまず検討した。

なお稀釈過酸化水素水注入法はミンタール90mg/kgを左側大腿部筋肉内に注射後、抜毛、消毒せる腫瘍部に3%過酸化水素水を下記の溶液¹⁷⁾で0.24%に稀釈

稀釈用溶液成分

ブドウ糖	5g
塩化ナトリウム	146mg
乳酸カリウム	256mg
リン酸-1-ナトリウム	180.6mg
塩化カリウム	111.0mg
(100ml中の重量)	

し、腫瘍内4個所に注入した。注入直後に照射を開始し、更に1,000R照射時に同量の稀釈過酸化水素水を注入し、照射を続行した。

また冷却法はミンタール麻酔後、津田⁴⁾の考案せる冷却器により直腸温度が25~30°Cに下降した時冷却器外に移し速やかに照射を行なった。

2. 実験成績

無処置群、H₂O₂注入群、冷却群の夫々の照射後の平均体積変化および対照群のそれは図2の如くである。

すなわちH₂O₂注入群、無処置群、冷却群の順に腫瘍の縮小度は著明で、無処置群とH₂O₂注入群とはほぼ同様の曲線の推移を示すが、前者では第3日目に、又後者では第2日目に夫々照射前の体積以下となる。これに対し冷却群では照射後第5日目より腫瘍は増大傾向を示し、9~10日目には照射前の大きさと略々等しくなる傾向を認めた。

次に各動物毎の遂日的な体積推移を示すと表1の如くで、特にH₂O₂注入群で最もその変化が著明であり、すでに5~6日目には消失ないし痕跡程度となっ

表 1 各群の腫瘍体積推移

No. 照射前		1	2	3	4	5	6	7	9	11	
無処置群	1	100	125	100	82	67	54	47	45	46	49
	2	100	168	147	81	60	35	30	30	30	38
	3	100	187	139	119	45	47	46	45	40	35
	4	100	166	99	89	60	58	61	56	65	72
	5	100	99	84	65	33	10	9	痕跡	痕跡	(-)
平均	100	149	114	87	53	41	39	35	36	39	
H ₂ O ₂ 注入群	1	100	146	70	52	26	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
	2	100	81	52	33	24	14	痕跡	痕跡	痕跡	(-)
	4	100	131	90	84	65	46	18	10	痕跡	(-)
	5	100	130	103	80	66	52	49	45	43	44
	平均	100	122	79	62	45	28	17	14	11	11
冷却群	1	100	151	131	101	98	95	91	85	75	174
	2	100	171	146	121	120	92	93	109	140	170
	3	100	159	157	112	130	73	87	104	135	144
	4	100	173	145	131	112	73	74	80	110	139
	5	100	133	121	65	59	54	38	40	40	43
平均	100	157	140	106	104	78	77	84	93	134	

(H₂O₂ 注入群 1 例死亡)

ている例がある。これに対し冷却群では第 3 日目には殆んど例が未だに照射前の体積以下に縮小せず、第 6 日目よりすでに腫瘍体積が再び増大しはじめ、第 7 日目には照射前の体積を越える例が認められる。

これらの成績より以後の実験においては各群共に照射後第 4 日目の腫瘍につき検討を実施することが最も適当と考えられた。

第 3 項 小 括

以上の予備実験より照射線量ならびに照射方法とは 2,000R 1 回照射法が適当であり、また感受性変更法により腫瘍縮小状況にかなりの差異を認め得ること、更に ³²P 摂取率の測定は照射後第 4 日目が最適である事を確認した。

第 3 節 ³²P 摂取率に関する基礎的検討

前節の予備実験成績に基き、以下の如き実験方法により照射 3 群間で ³²P 摂取率に果して差があるか否かにつき検討した。

第 1 項 実験方法

第 2 節と同様無処置群、H₂O₂ 注入群、冷却群および対照 (非照射) の 4 群 (対照は 6 匹、他はいずれも 10 匹 1 群) につき前節と同様の方法により照射し各群間の ³²P 摂取率の差異につき検討した。

³²P 摂取率測定法につき略記すると、ラット左側前肢を抜毛、消毒後 ³²P (放射性リン酸ナトリウム注射液) 8μCi/kg を注入し、6 時間後に腫瘍部および対照

として左側大腿部夫々 2 個所の cpm を測定し、それぞれの cpm 平均値の比をもって ³²P 摂取率とした。

$$^{32}\text{P 摂取率} = \frac{\text{腫瘍部の cpm 平均値}}{\text{対照部の cpm 平均値}}$$

第 2 項 実験成績

1. 腫瘍体積変化

まず ³²P とりこみ実験に用いた無処置群、H₂O₂ 注入群および冷却群の照射後における腫瘍体積の推移を示すと図 3 (縦軸は照射前の体積に対する%, 横軸は照射後日数) の如くであり、予備実験の成績とほぼ同様の傾向が認められた。また各群の平均値の逐日的推移は表 2 の如くで、照射後第 4 日目の各群の平均体積は照射前の体積に対し、無処置群では 61%, H₂O₂ 注入群 51%, 冷却群 82% であり、H₂O₂ 注入群と冷却群の間には有意差 (危険率 5%) が認められた。

2. 各群の ³²P 摂取率分布

各群の ³²P 摂取率の分布を一括図示すると図 4 の如くである。

すなわち非照射群 (対照) では最高 3.4 から最低 2.1 であり、半数以上は 3.0 以上の高値を示した。無処置群では最高 2.1 ~ 最低 0.9, H₂O₂ 注入群では 1.7 ~ 6.6 (1.5 以下が大多数), 冷却群では 4.5 ~ 1.5 の値を示すが、一般に非照射群に比し、照射群では摂取率の分布の偏位はやや大なる傾向を示した。

各群の摂取率平均値は非照射群で 2.98 であるのに対

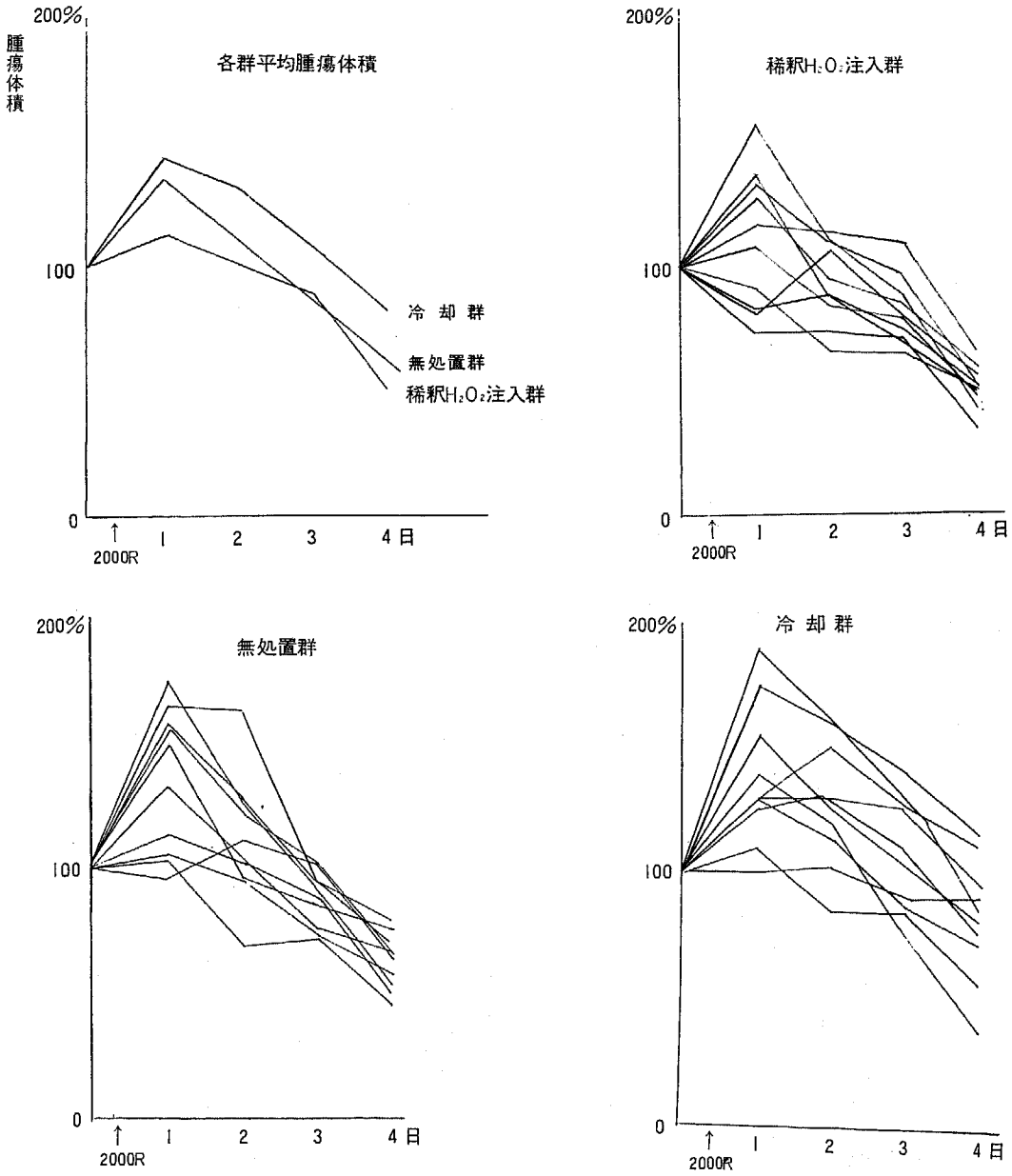


図 3. 腫瘍体積推移

表 2 腫瘍体積平均値の推移

	照射前	照射第1後日	照射第2後日	照射第3後日	照射第4後日
無処置群	100	136	111	87	61
稀釈H ₂ O ₂ 注入群	100	112	100	89	51
冷却群	100	144	132	108	82

し、照射群では無処置群 1.51, H₂O₂注入群 1.19, 冷却群 2.33 となり、照射群ではいずれも非照射群に比し摂取率は低値を示した。また照射 3 群間の摂取率平均値の有意差を検定すると H₂O₂ 注入群と冷却群の間に有意差 (危険率 5%) が認められたが、無処置群と冷却群および無処置群と H₂O₂ 注入群の間では有意差は認められなかった。しかし夫々の群に異常高値や低値を示

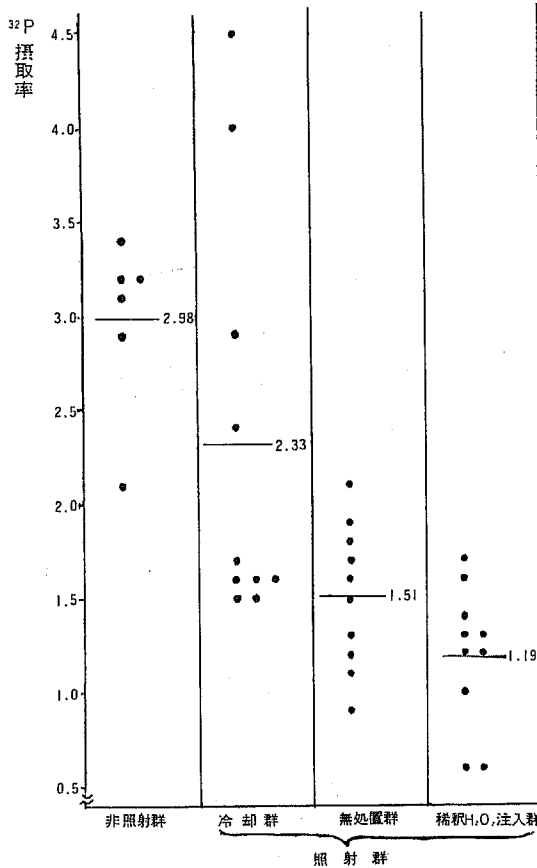


図 4. 各群の ³²P 摂取率の分布

す例が散見され、個々の例についての検討は今後更に例数を増加して慎重に検討する余地があるものと考えられる。

第3項 小 括

1. H₂O₂ 注入群では照射による腫瘍体積の縮小度は最も大で、冷却群では最も小であり、両群の腫瘍体積平均値の間に推計学的有意差を認めた。
2. 非照射対照群に比し照射各群ではいずれも ³²P 摂取率は低値を示した。
3. H₂O₂ 注入群では照射後の ³²P 摂取率は低く、これに対し冷却群では一般に高く、この間に推計学的有意差を認めた。

第3章 ³²P 摂取率に関する臨床的検討

動物実験より照射後の ³²P 摂取率につき2~3の知見を得たので実際臨床例においても同様の成績が得られるか否かにつき以下検討を行なった。

第1節 実験対象

実験対象は当科に入院加療せる子宮頸癌患者81例

(扁平上皮癌75例, 腺癌6例)。

第2節 主要実験方法

第1項 照射装置ならびに照射条件

島津製 RT-10,000型 コバルト回転照射装置を使用。照射条件は SCD 75cm, 照射野 4×10cm² とし、原発巣に対し 360° 中心回転により 1日病巣線量 500R とし連日 2日計 1,000R の照射を行なった。

第2項 ³²P 摂取率測定法

測定器具は第2章第3節第1項と全く同様のものを使用。³²P を注射用蒸留水で稀釈し、8μCi/kg を右側大臀筋内に注射し6時間後に測定を実施した。なお測定に際しては病巣部からの出血を起さぬよう特に注意した。摂取率算定は対照部(陰入口部左右側壁粘膜)および原発巣を交互に2~3回測定、夫々の平均値を算定し、第2章第3節第1項に準じ摂取率を求めた。

第3項 照射効果判定法

試験照射終了後7日目の肉眼的所見および組織学的所見より感受性を一応良好、中等度、不良の3段階に分類し検討した。

すなわち肉眼的感受性の判定は試験照射前後における原発巣の写真撮影を行ない、照射前後の縮小の程度を比較すると共に照射後における分泌物の多少、出血性、腫瘍表面の平滑化等を参考にした。

組織学的感受性の判定は細胞の変性を主とした塩沢、松川³⁰⁾らの方法によった。

第3節 実験成績

第1項 試験照射前後における ³²P 摂取状況

まず照射前後の ³²P 摂取率につき検討した。その分布は図5、6に示す如く照射前では5.4~1.0、これに対し照射後7日目では5.8~0.8の間に分布している。夫々の平均値は照射前では3.0、照射後2.3となり照射後では図5の如く一般に摂取率の低下を来たす傾向が著明である。

そこで照射による摂取率の低下度(%)を

$$\text{摂取率低下度} = \frac{\text{照射前摂取率} - \text{照射後摂取率}}{\text{照射前摂取率}} \times 100$$

で表わすと図5の右側の如く症例によりかなりの差があるが、73例と大多数の症例が低下を示し、その平均低下度は23.3%であった。

これらの測定値ならびに低下度と原発巣の照射性変化との関連性を検討するため、摂取率の分布状態より照射前の摂取率を2.4以下、2.5~3.4、3.5以上、照射後の摂取率を1.5以下、1.6~2.9、3.0以上。低下度を14.0%以下、14.1~33.0%、33.1%以上の夫々3段階に分け検討を行なった。

第2項 肉眼的感受性と ³²P 摂取率との関係

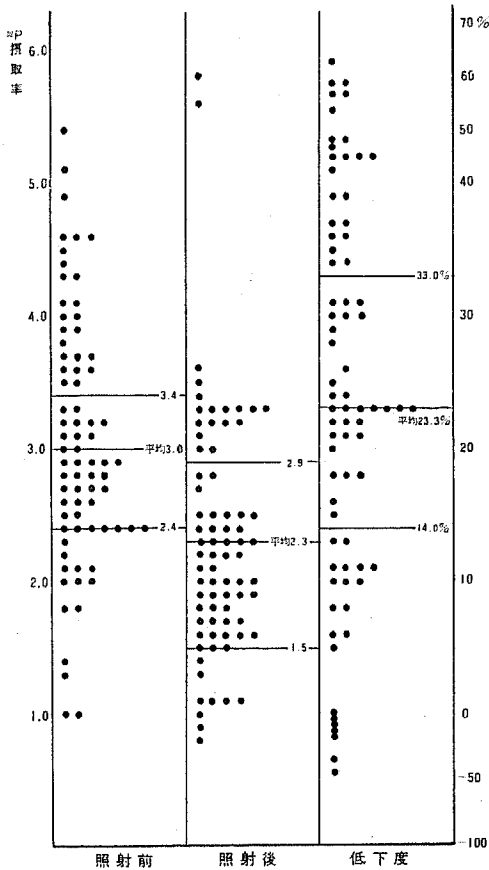


図5. ^{32}P 摂取率の分布

照射効果の判定に際し、最も簡略で実際的な肉眼的変化と ^{32}P 摂取との関係につき少しく検討を行なった。

なお肉眼的に感受性の判定が可能であった症例は60例で、そのうち3例の腺癌(良好1例, 中等度2例, 不良0例)は除外し、57例(良好20例, 中等度22例, 不良15例)の扁平上皮癌につき照射前, 後の摂取率および前後における ^{32}P 摂取率の低下度などと感受性との関係を検討した。

表3 照射前摂取率と肉眼的感受性

照射前 摂取率	照射後			計
	~2.4	2.5~3.4	3.5~	
感受性				
良好	5 (33.3) 1*	9 (36.0) 1*	6 (35.3) 1*	20 3*
中等度	3 (20.2) 1*	12 (48.0)	7 (41.2) 1*	22 2*
不良	7 (46.7)	4 (16.0)	4 (23.5)	15
計	15 (100) 2*	25 (100)	17 (100) 1*	57 3*

*印は腺癌

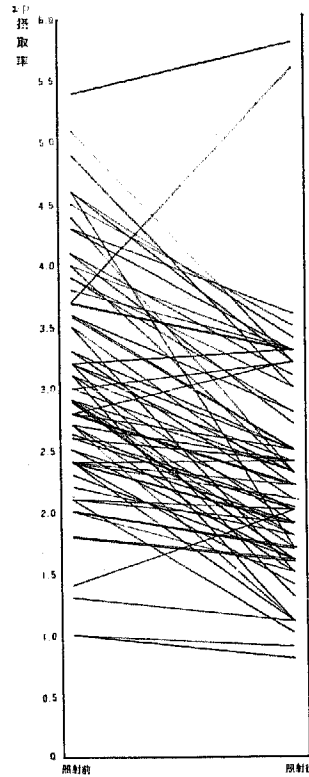


図6. 照射前後の ^{32}P 摂取率の変動

1. 照射前 ^{32}P 摂取率との関係

肉眼的感受性と照射前 ^{32}P 摂取率との関係は表3に示す如くである。

まず摂取率の面からの検討では2.4以下の低摂取率群15例では感受性良好5例(33.3%), 中等度3例(20.0%), 不良7例(46.7%)であるのに対し, 3.5以上の高摂取率群17例では良好6例(35.3%), 中等

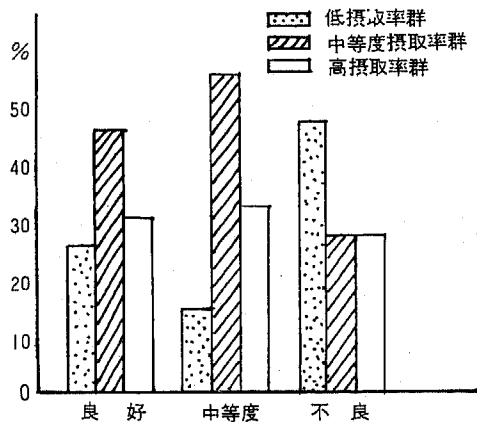


図7. 肉眼的感受性と照射前摂取率

度7例(41.2%)、不良4例(23.5%)で良好例がやや高頻度に見られ、2.5~3.4の群でも高摂取率群とほぼ同様の傾向が認められた。

一方感受性の面から検討すると、図7の如く良好群20例では低摂取率を示すもの5例(25.0%)、高摂取率は6例(30.0%)であり、これに対し不良群15例では低摂取率7例(46.6%)、高摂取率4例(26.7%)と高摂取率を示す症例がやや少ない傾向がうかがえる。

以上より摂取率の高い群では肉眼的変化の著明例の率が、摂取率の低い群では不良例の率がやや高い傾向がうかがわれるのではないかと考えられるが、著明な差は認められなかった。

2. 照射後³²P摂取率との関係

次に肉眼的感受性と照射後における³²P摂取率との関係につき検討した。

すなわち表4の如く1.5以下の低摂取率群9例では良好6例(66.7%)、中等度1例(11.1%)、不良2例(22.2%)であるのに対し、3.0以上の高摂取率群では良好、不良共に3例(23.1%)、中等度7例(53.8%)で

表4 照射後³²P摂取率と肉眼的感受性

感受性	摂取率			計
	~1.5	1.6~2.9	3.0~	
良好	6 (66.7) 1*	11 (31.5)	3 (23.1)	20 1*
中等度	1 (11.1)	14 (40.0) 2*	7 (53.8)	22 2*
不良	2 (22.2)	10 (28.6)	3 (23.1)	15
計	9 (100) 1*	35 (100) 2*	13 (100)	57 3*

*印は腺癌

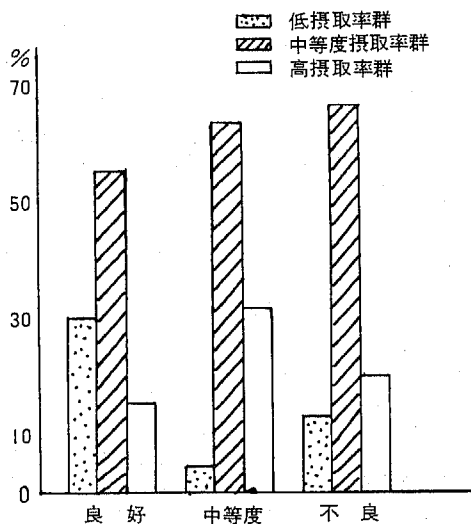


図8. 肉眼的感受性と照射後摂取率

1.6~2.9の群でもほぼ同様の傾向が認められる。すなわち低摂取率群では良好例の多い傾向が認められた。

また感受性の面からは図8の如くで良好群20例中低摂取率を示すものは6例(30.0%)、高摂取率を示すものは3例(15.0%)となり、不良群15例中では低摂取率を示すもの2例(13.3%)、高摂取率を示すもの3例(20.0%)でほとんど差は認められなかった。

以上の結果より、照射後³²P摂取率の低い症例では感受性良好例が多い傾向が認められた。

3. 照射前後における³²P摂取率低下度との関係

そこで照射前後の³²P摂取率の低下状況と感受性との関連性につき少しく検討した。

まず低下度の面からの検討では、表5の如く軽度低下群17例中感受性良好2例(11.8%)、中等度7例(41.2%)、不良8例(47.1%)で不良例が多いのに対し、33.1%以上の高度低下群19例では、良好例が10例(52.7%)と半数以上を占め、不良例が著しく少ないことが注目される。

また図9の如く感受性の面からみると良好群20例では軽度低下を示すもの2例(10.0%)に対し、低下度の高いものは10例(50.0%)認められた。

一方不良群15例においては軽度低下8例(53.3%)

表5 摂取率低下度と肉眼的感受性

感受性	低下度			計
	~14.0	14.1~33.0	33.1~	
良好	2 (11.8) 1*	8 (38.1) 1*	10 (52.7)	20 1*
中等度	7 (41.2) 1*	9 (42.8) 1*	6 (31.7)	22 2*
不良	8 (47.1)	4 (19.0)	3 (15.6)	15
計	17 (100) 1*	21 (100) 2*	19 (100)	57 3*

*印は腺癌

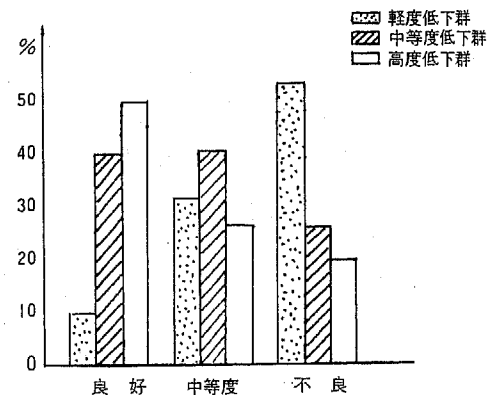


図9. 肉眼的感受性と摂取率低下度

表6 成熟度と照射前³²P摂取率

成熟度 摂取率	未熟型		中間型		成熟型		腺 癌	計	
	例数	%	例数	%	例数	%			
~2.4	7	(28.0)	11	(25.6)	3	(42.8)	4	(66.7)	25
2.5~3.4	8	(32.0)	19	(44.2)	2	(28.6)	1	(16.7)	30
3.5~	10	(40.0)	13	(30.2)	2	(28.6)	1	(16.7)	26
計	25	(100)	43	(100)	7	(100)	6	(100)	81

高度低下3例(20.0%)と軽度低下例が多く認められた。

以上の結果より照射による³²P摂取率低下度の高い症例では感受性良好例が多く、これに対し摂取率低下度の低い症例では感受性不良例が多い傾向を認めた。

4. 小 括

以上肉眼的感受性と³²P摂取率との関連につき検討した成績は以下の如くに小括できる。

i) 照射前³²P摂取率の面からは明瞭な関連性は認められなかった。

ii) 照射後³²P摂取率と肉眼的感受性との間には照射後の摂取率の低い症例では感受性良好例が多く認められたが、高摂取率例では感受性の良否と特に一定の関連性は認められなかった。

iii) 照射前後における³²P摂取率低下度と肉眼的感受性との関係についてみると、一般に低下度の大なるものでは感受性良好な傾向が、また低下度小なるものでは感受性不良な傾向が認められた。

第3項 組織学的検査成績と³²P摂取率との関係
肉眼的感受性との間には多少の関連性がみい出されたので、更に組織学的所見との関係につき検討を試みた。すなわち組織学的性状と放射線感受性については以前から多数の報告がなされているが、³²P摂取率との間にも何等かの関連性を見出し得るか否かにつき以下の如き検討を行なった。

1. 照射前にける組織学的性状と³²P摂取率との関係

照射前の摂取率測定時に原発巣の試験切除を行ない、³²P摂取率と関連性の深いと考えられる成熟度、血管分布等2~3の組織性状との関係についてまず検討を行った。

(i) 成熟度と照射前³²P摂取率

75例の扁平上皮癌の組織学的成熟度(Marzlloffの分類)と摂取率との検討成績は表6の如くである。

すなわち未熟型25例中2.4以下の低摂取率を示すもの7例(28.0%)、3.5以上の高摂取率例10例(40.0%)であり、一方成熟型7例においては摂取率に顕著な差は認められなかった。しかし9例の腺癌例では

表7 血管分布と照射前³²P摂取率

血管 摂取率	血管			計
	(+)	(++)	(+++)	
~2.4	10 (31.3) 3*	6 (27.3)	5 (23.8) 1*	21 4*
2.5~3.4	13 (40.6) 1*	9 (40.9)	7 (33.3)	29 1*
3.5~	9 (28.1) 1*	7 (31.8)	9 (42.9)	25 1*
計	32 (100) 5*	22 (100)	21 (100) 1*	75 6*

*印は腺癌

2.4以下の低摂取率を示すものが4例(66.7%)と過半数以上を占め、3.5以上の高摂取率例は1例(16.7%)のみであることは興味ある事実であり、今後更に例数の増加により慎重に検討すべき問題の一つと考えられる。

(ii) 血管分布と³²P摂取率

³²Pの病巣到達経路として癌巣周囲の間質内血管分布の状態は最も重要な因子と想像されるので、³²P摂取率と血管分布状態(組織学的に血管の少ないもの(+), 中等度(++), 多いもの(+++))の3段階に分類)との関連性につき検討した。

75例の扁平上皮癌の血管分布と³²P摂取率との関係は表6の如く(+)32例中2.4以下の群10例(31.3%)、3.5以上の群は9例(28.1%)となり、ほとんど差はみられないが、腺癌を加味すると高摂取率群に比し低摂取率群の占める比率がやや高い。一方(+++)21例においては2.4以下の群5例(23.8%)、3.5以上の群9例(42.9%)となり腺癌を加味してもほぼ同様の傾向が認められた。

以上の結果より顕著ではないが、血管分布の多少と³²P摂取率との間には若干の平行関係の存在が推測された。

(iii) 間質と³²P摂取率との関係

次に血管の通路として重要な因子と考えられる癌組織内間質の広狭と³²P摂取率との関係につき検討した。血管分布同様間質の多少により3段階にわけて検討した結果は表8の如くである。

表 8 間質と照射前³²P摂取率

摂取率	間質			計
	(+)	(+)	(#)	
~2.4	6 (30.0) 1*	6 (24.0) %	9 (30.0) 3*	21 4*
2.5~3.4	7 (35.0) 1*	8 (32.0) %	14 (46.7)	29 1*
3.5~	7 (35.0)	11 (44.0) 1*	7 (23.3)	25 1*
計	20 (100) 2*	25 (100) 1*	30 (100) 3*	75 6*

*印は腺癌

すなわち表より間質 (+) 20例では2.4以下の群6例 (30.0%), 3.5以上の群は7例 (35.0%) とほとんど差がなく、腺癌を加味しても同様であるのに対し、間質 (#) 30例では2.4以下の群9例 (30.0%), 3.5以上の群7例 (23.3%) とやや低摂取率を示すものが多く、(+) 群の状況と全く逆の傾向が認められた。

すなわち (+) 群では著差は認められないが (#) (##) 群では夫々逆の傾向にある事は興味深い事実であり、間質の広狭と³²P摂取率との関連性については今後更に検討すべき興味ある点が多いと考えられた。

(iv) 癌胞巣と³²P摂取率との関係

更に癌が癌組織に親和性を有することから、癌胞巣の大小と³²P摂取率との関係につき検討を試みた。癌胞巣は組織学的に一応大、中、小の3段階にわけ検討したが、その成績は表9の如くである。

表 9 癌胞巣と照射前³²P摂取率

摂取率	癌胞巣			計
	小	中	大	
~2.4	8 (50.0) 3*	8 (21.6) 1*	5 (22.7) %	21 4*
2.5~3.4	4 (25.0)	18 (48.6) %	7 (31.8) 1*	29 1*
3.5~	4 (25.0)	11 (29.7) %	10 (45.5) 1*	25 1*
計	16 (100) 3*	37 (100) 1*	22 (100) 2*	75 6*

*印は腺癌

すなわち扁平上皮癌では癌胞巣小なる群16例中摂取率2.4以下を示すものは8例 (50.0%) であるのに対し、2.5~3.4および3.5以上の摂取率を示す症例は共に4例 (25.0%) にすぎない。癌胞巣中の群37例では摂取率2.4以下の群8例 (21.6%), 2.5~3.4の群18例 (48.6%), 3.5以上の群11例 (29.7%) で2.5~3.4

の中等度摂取率を示すものが最も多く、更に癌胞巣大なる群22例においては摂取率2.4以下の群5例 (22.7%), 2.5~3.4の群7例 (31.8%), 3.5以上の群10例 (45.5%) となり、3.5以上の高摂取率を示す症例が最も多く認められた。更に腺癌を加味すると以上の傾向はより明瞭となった。

(v) 小 括

以上照射前の³²P摂取率と組織学的性状との関連性については以下の如く小括できる。

(1) 血管分布および間質の広狭、癌胞巣の大小と照射前³²P摂取率の高低との間にはある程度の関連性が推測された。

(2) 成熟度との間には明瞭な関連性は認められなかった。

(3) 腺癌では小数例ではあるが、低摂取率を示す症例が多いように考えられる。

2. 組織学的感受性と³²P摂取率との関係

組織学的性状の検索により³²P摂取率と2~3の組織因子との間に多少の関連性が認められた。そこでこれら因子の総合である所謂組織学的感受性との関連性につき扁平上皮癌75例 (感受性良好28例, 中等度31例, 不良16例) と腺癌6例 (良好1例, 中等度1例, 不良4例) とに分けて検討した。

(i) 照射前³²P摂取率と組織学的感受性との関係

両者の関係は表10に示す如く、2.4以下の低摂取率群21例では感受性良好, 中等度例ともに9例 (42.9%) 不良例3例 (14.3%) と良好, 中等度例が多く、3.5以上の高摂取率群25例でもほぼ同様の傾向を示し、摂取率2.5~3.4の群では良好, 不良例ともに同数となる。また感受性の面からも良好, 不良群ともに低摂取率例に比し高摂取率例が多く認められる。従って以上の結果より照射前³²P摂取率と組織学的感受性との間には一定の関連性は認められない。

表 10 照射前摂取率と組織学的感受性

感受性	摂取率			計
	~2.4	2.5~3.4	3.5~	
良 好	9 (42.9) 1*	7 (24.1) %	12 (48.0) %	28 1*
中 等 度	9 (42.9)	15 (51.7) 1*	7 (28.0)	31 1*
不 良	3 (14.3) 3*	7 (24.1)	6 (24.0) 1*	16 4*
計	21 (100) 4*	29 (100) 1*	25 (100) 1*	75 6*

*印は腺癌

(ii) 照射後³²P摂取率と組織学的感受性との関係

照射後摂取率と感受性との関係は表11の如く、1.5以下の低摂取率群12例中良好、中等度例ともに5例(41.7%)、不良例2例(16.7%)と不良例に比し良好、中等度例が多く、3.0以上の高摂取率群18例では良好例6例(33.3%)、中等度例7例(38.9%)、不良例5例(27.8%)と著差は認められなかった。

また感受性の面からみると、良好群では低摂取率例と高摂取率例との間にはほとんど差はなく、不良群では低摂取率例に比し高摂取率例が多く認められた。

以上の結果より、摂取率と感受性の両面からみると照射後³²P摂取率の高低からは組織学的感受性の良否を推測することは困難と考えられた。

表11 照射後³²P摂取率と組織学的感受性

感受性	摂取率			計
	~1.5	1.6~2.9	3.0~	
良好	5 (41.7) 1*	17 (37.8) %	6 (33.3)	28 1*
中等度	5 (41.7)	19 (42.2) 1*	7 (38.9)	31 1*
不良	2 (16.7) 2*	9 (20.0) 2*	5 (27.8)	16 4*
計	12 (100) 3*	45 (100) 3*	18 (100)	57 6*

*印は腺癌

(iii) 照射前後における³²P摂取率低下度と組織学的感受性との関係

以上照射前ならびに照射後の摂取率と感受性との間には明瞭な関連性を認め得なかったが、照射前後における摂取率低下度との間に何らかの関連性が認められるか否かにつき検討した。その成績は表12に示す如くで、まず低下度の面からは14.0%以下の軽度低下群21例中感受性良好および不良例ともに6例(28.6%)、中等度例9例(42.9%)であり、33.1%以上の高度低下群23例でも良好例7例(30.4%)、中等度例10例(43.5%)不良例6例(26.1%)とほぼ同様の傾向を認めた。しかし14.1~33.0%群では良好、中等度例が圧倒的に多く、この点やや趣を異にしているが、全体的には一定の関連性は認められなかった。

一方感受性の面からみてもいずれの群でも14.0%以下の軽度低下例と33.1%以上の高度低下例との間にはほとんど差は認められなかった。

以上の結果より³²P摂取率低下度と組織学的感受性

との間には一定の関連性は認められなかった。

表12 ³²P摂取率低下度と組織学的感受性

感受性	低下度			計
	~14.0	14.1~33.0	33.1~	
良好	6 (28.6) 1*	15 (48.4) %	7 (30.4)	28 1*
中等度	9 (42.9)	12 (38.7) 1*	10 (43.5)	31 1*
不良	6 (28.6) 1*	4 (12.9) 2*	6 (26.1) 1*	16 4*
計	21 (100) 2*	31 (100) 2*	23 (100) 2*	75 6*

*印は腺癌

(iv) 小 括

以上³²P摂取率と組織学的感受性につき検討したが、照射前ならびに照射後摂取率および照射前後の摂取率低下度との間には一定の関連性は認められなかった。

なお腺癌は6例のみでありその成績については今後例数の増加を待って検討したいと考えている。

3. ³²P摂取率と放射線感受性との関連性についての小括

以上肉眼的、組織学的感受性の両面より検討した結果は以下の如くに小括できると考えられる。

すなわち組織学的感受性と³²P摂取率との間には明瞭な関連性は認められなかったが、肉眼的感受性との間には照射後³²P摂取率の低い症例では肉眼的感受性の良好なものも多く、更に照射前後の³²P摂取率低下度の大きなものでは肉眼的感受性良好例が、低下度小なるものでは不良例が多い傾向が認められた。

第4章 総括ならびに考按

放射線感受性の問題は各種の悪性腫瘍の放射線療法における基本的な重要課題であり、今日まで各方面より検討がすすめられて来た。しかしその実態は極めて複雑多岐であり、その本態に関しては未だ不明な点が多く残されている。我々自身も産婦人科の日常診療において、同様の子宮頸癌患者に全く同様な放射線治療を行なっても、その治療効果には著しい差がみられることはしばしば経験するところである。かかる事実をみるにつけても、線感受性の良否が治療開始前あるいは治療開始後早期に何らかの方法で推測できれば、治療法の適切な選択あるいは放射線治療に際しても適切な線量の照射が可能となり、ひいては子宮頸癌の治療

成績の向上に寄与するところは測り知れぬものがある。

子宮頸癌は他臓器の癌に比し原発巣に容易に到達し、また肉眼的にも観察し得ることから他科に先んじて組織学的検索¹²⁾¹⁶⁾²³⁾²⁶⁾³¹⁾⁵¹⁾、腔内容塗抹細胞診(SR, RR)⁸⁾²⁷⁾⁴⁰⁾⁵³⁾、組織化学的検索¹⁰⁾³⁷⁾、あるいは細胞培養法¹⁵⁾³²⁾⁵⁴⁾等の種々の面から放射線感受性につき検討がなされて来た。更に最近では各領域で放射線感受性の変更法³⁾⁵⁾⁷⁾²⁹⁾³⁸⁾⁴⁸⁾⁴⁹⁾も臨床応用の段階に入りつつある。しかし現段階ではなお臨床応用に適した信頼性の高い線感受性の予知法が確立されているとは云えない現状である。

教室でも岩井¹⁷⁾の宿題報告以来子宮頸癌の放射線感受性に関する検討を重ねつつあるが、著者もその一環として今回³²P摂取率の面より少しく検討を試みた。

悪性腫瘍の³²P摂取に対する放射線の影響につき考察する前にまず³²Pは腫瘍のいかなる部分にとりこまれるかが問題になる。すなわち、河石²²⁾の悪性腫瘍細胞の中で最も³²P摂取と関係の深いのは細胞核であるとの見解をはじめとし、宝田⁴²⁾は吉田肉腫での実験から各燐分層中核酸分層に最も多く³²Pが摂取され、そのturn overを比放射能で調べると、核酸分層は他の分層に比し長時間にわたり上昇傾向を示すことから燐代謝は核酸で最も旺盛であるとしている。また山下、倉光⁵⁵⁾は滝沢糖肉腫、ヒノン癌、エールリッヒ癌の3種を用いた実験成績より3種の腫瘍ともに³²P摂取率は化学的定量とほぼ比例して蛋白分層で最も高いことを認めている。更に実際の子宮頸癌症例に関するTymor, Gold⁴⁴⁾らによる検討成績では癌腫では健常頸部組織に比し明らかに燐濃度は高く、かつDNA分層への³²Pのとりこみの増加が認められている。以上の事実は悪性腫瘍における燐代謝および³²P摂取の面からは注目すべき結果といえよう。

一方放射線による腫瘍組織の各種変化については多くの報告があるが¹⁾²⁾⁴⁾³³⁾³⁴⁾、放射線によりまづ細胞核に最も早く変化が現われ、核分裂像の減少または消失、核の膨化、濃縮、融解、消滅等を来し遂に腫瘍細胞は壊死に陥り消失する³⁸⁾ことが知られている。従って腫瘍細胞の中で最も³²P uptake と関係の深いものが細胞核であり、放射線によって細胞核に早期に変化を来す事より腫瘍細胞の³²P摂取率が放射線照射により影響を受けることは充分に推測される。

事実 Hevesy¹³⁾らは Jensen 肉腫への³²Pのとり込みはX線照射で抑制されることを認め、Holmes¹⁴⁾も同様に Jensen 肉腫ラットに³²P投与後X線照射を行

なると、腫瘍組織 NDA 分層へのとりこみは著明に低下するとし、Pelc, Howard³⁶⁾もほぼ同様の成績を報告している。宝田⁴²⁾は吉田肉腫移植ラットに対し⁶⁰Co 照射後の肉腫各燐分層の³²P摂取につき検討し、核酸分層および蛋白分層、そのうち特に DNA 分層へのとりこみが抑制されることを明らかにしている。その他山下⁵⁵⁾は担癌ラットを使用して腫瘍の燐分層について非照射群と照射群につき比較検討を行なっている。

臨床的には Tymor, Gold⁴⁴⁾の11例の子宮頸癌患者にX線2,000Rを照射し、その前後の総燐および各燐分層の³²P摂取について検討した成績が注目される。その成績では³²P摂取は総燐およびリポイド分層では変化はなく、酸可溶性分層ではわずかな低下が、また核酸分層では著明な低下が認められている。更に照射による各燐分層の³²P摂取の変動と組織学的な照射性変化との関係についても言及し、DNA分層の³²P摂取の変化との間には比較的著明な関係が認められるとし、放射線感受性判定への応用の可能性を指摘している。甲田²⁵⁾、米川⁵⁶⁾、河石²²⁾らは子宮頸癌患者の放射線治療前後における原発巣の³²P摂取率をGM管で直接測定し、照射後は低下する傾向ありとし、山田⁵²⁾も実験腫瘍で同様の事実を明らかにしている。また大竹³⁵⁾らは乳腺悪性腫瘍においても³²P摂取率はX線治療により減少することを認めている。

以上の如く³²P摂取率に対する放射線の影響に関してはかなりの報告がみられるが、これと放射線感受性とを直接結びつけた報告は今日迄なお極めて少ない状態である。教室の岩井¹⁰⁾²⁰⁾、甲田²⁵⁾等は³²P摂取率の診断への応用につき検討すると共に子宮頸癌の放射線感受性との関連性についても検討を行ない、一次照射効果と³²P摂取率との間にある程度の関連性を認めながらもなお幾多の問題点のあることを指摘している。何れにせよ従来からの放射線感受性に関する各方面からの報告をみても何れも感受性の問題が如何に複雑でかつその判定は容易ならざるものであるかを推測することができ、単一の因子のみではclear cutな成績を得ることが困難であり、総合的な面からの診断の必要性が想像される。しかし総合的判定法を確立するためにはまず各因子について基礎づけをすることが重要であらう。

著者も今回まず実験腫瘍を用い極端に感受性の良好なもの和不良なものとの間に、はたして³²P摂取率に差があるか否かの検討を行った。すなわち腫瘍の感受性を人為的に変更すべく上条らの腫瘍内稀積過酸化水素水注入法と津田らの冷却法を応用した結果、腫瘍の

縮小状況の面からは明らかに両群の間に著差のみられることを確認した。そこでこの両群について照射後の ^{32}P 摂取率につき比較検討した結果、 H_2O_2 注入群では冷却群に比し明らかに摂取率の低いことが認められた。

これ等の事実から ^{32}P 摂取率の状況は感受性判定の一指標としてあるいは臨床応用の可能性を有することを示唆する一因子たり得るのではと考えられ、臨床的にも少しく検討を行なってみた。

すなわち実際の子宮頸癌患者の試験照射前後の ^{32}P 摂取率を測定し、一次照射効果との関連性につき2~3の検討を実施した。まず試験照射前の ^{32}P 摂取率については最高5.4から最低1.0の測定値を示すことを認めたが、かかる症例による差異がはたして如何なる因子に由来するかにつき組織学的性状を主眼に少しく検討を試みた。その結果は癌巣が大きく、またその周囲間質内血管分布の豊富なものならざる症例に比し摂取率高度なものが多い傾向がみられた。組織学的検索については甲田²⁵⁾、米川²⁷⁾等の報告があり、癌巣の大なることと間質内血管が ^{32}P の病巣到達経路として重要な因子である点については問題はないが、間質については甲田は広いものでは摂取率は低いとし、米川は間質の広い例では高摂取率を示す症例が多いとし、著者の成績でも甲田とほぼ同様の傾向を認めた。しかし ^{32}P が主として癌細胞核内にとりこまれることを考えた時、癌細胞集団の密度が大で間質の少ないもの程摂取率は高いと理論的にも一応考えられるが、一方癌巣への ^{32}P の到達経路としての血管および血管の通路としての間質との関係を考慮した場合には極めて複雑な関係となり一概に ^{32}P 摂取率と間質量との関係を規定することは困難となる場合も少なくないのではと考えられる。

また扁平上皮癌の組織学的成熟度との関係については米川は未熟型には高摂取率のものが、成熟型では低摂取率を示す例が多いとしているが、著者の成績では甲田と同様顕著な差は認められなかった。

また腺癌では6例中4例が低摂取率を示したことは興味ある事実であり、今後例数の増加をまって検討したいと考えている。

以上の如く ^{32}P 摂取率と組織学的性状との間にはなお未解決の点が多く一段と検討の必要性のある事が痛感された。

次に本編の主眼である ^{32}P 摂取率と放射線感受性との関係につき考察してみたいと思う。

まず扁平上皮癌については、甲田は先に3000 R 前後の照射時期における一次効果と ^{32}P 摂取率との関係に

つき追求し、照射前摂取率が低値を示す患者では効果不良例の率が高く、効果良好の例がみられないのに対し、高摂取率患者では効果不良例の率が低く、効果良好例の率がかかなり高いとの興味ある報告を行なっている。著者も2500 R (原発巣線量) 前後の照射時期の感受性の状況と試験照射前摂取率との関係を検討した成績では甲田にほぼ類似した傾向がみられることを確認した。しかし試験照射1週間後の感受性の状況と照射前 ^{32}P 摂取率との間には一定の関連性は全く認められず、藤間⁴⁰⁾の成績からみてもかなりの線量照射後にはじめてその効果の反映がみられるのではないかと考えられた。

次に試験照射後における ^{32}P 摂取率は大多数の症例において照射前に比し低値を示し、Taymor、大竹、河石らの述べた成績や甲田、米川らの結果とも全く同一の傾向がみられた。感受性との関連では、肉眼的感受性の面で低摂取率を示す症例では感受性不良例に比し良好例が多い傾向が認められたが、高摂取率症例では感受性との間に一定の関連性は認められなかった。このように動物実験ほど明瞭な差は認められなかったが、実験方法の差異を始めとする種族差、腫瘍差などより当然のことと考えられ、子宮頸癌患者の組織学的感受性との間に一定の関連性が認められなかった事実とも相俟って、感受性判定の複雑な一面を裏書きするものといえよう。

次に試験照射前後における ^{32}P 摂取率低下度と感受性との関係を検討してみると摂取率低下度と肉眼的感受性との関係においては、低下度の高い症例では感受性良好なものが高く、不良例が低率であることを認めた。また一方低下度の低い症例では感受性良好の率が低く、不良の率は前者よりかなり高く出現しているが、組織学的感受性との間には一定の関連性は認められなかった。

以上の如く照射前摂取率、照射後摂取率および照射前後の摂取率低下度の3因子の中で多少とも感受性(特に肉眼的感受性)と何らかの関連性が認められたのは照射後摂取率と前後の摂取率低下度といえる。しかし照射前 ^{32}P 摂取率は2500~3000 R 照射時の変化とは一応一致することが確認されたが、1000 R 照射7日後では明らかな関連性は認められず、かかる点照射開始前における感受性予知という点ではなお多くの問題が残されていると云わざるを得ない。このことは組織学的感受性との間に明瞭な関連性の得られなかった事実と共に今後更に検討さるべき点であろう。

照射により ^{32}P 摂取率の低下する例が多い事は照射性変化の惹起という事より当然と考えられ、また低下

度(照射前と照射後の摂取率の変動状況)も照射性変化の起り方の一端を示すものと云えよう。従って低下度には各種の照射性変化が複雑に関連し、多くの因子の関与することが予想されるが、Tymor, Holmes, 山下, 宝田らの述べる如く放射線による核酸代謝の抑制の度合などもその一因子という事ができ、かかる面を ^{32}P の摂取率が多少とも反映しているのではと推測された。

また腺癌については従来からも照射効果や臨床経過など扁平上皮癌とかなり様相を異にすることが知られている。今回の検討では実際症例が6例と極めて少数例であるため感受性と ^{32}P 摂取率との関係を考察することは困難であり、一部に興味ある成績を認めたが、例数の増加を待って慎重に検討を実施すべきであると考えられた。

第5章 結 語

今回著者は子宮頸癌の放射線感受性と ^{32}P 摂取率との関連性の一端を解明せんとして、動物による基礎的実験を行なうと共に、子宮頸癌の実際臨床例についても2~3の検討を試み以下の如き結果を得た。

まず動物実験においては、

1. 非照射対照群に比し照射群では ^{32}P 摂取率が明らかに低値であることを再確認した。
2. 感受性変更法を応用し人為的に分けられた高感受性群と低感受性群の両群につき、照射後における ^{32}P 摂取率状況を検討した。その結果高感受性群では低感受性群に比し明らかに摂取率は低値を示すことを確認した。

また臨床実験においては、

1. まず組織学的性状と ^{32}P 摂取率との関係については、血管分布の豊富な例、癌胞巢の大なる例、および間質の比較的狭まい例では高摂取率を、血管分布の少ない例、癌胞巢の小なる例、および間質の広い例では低摂取率を示す例が高率にみられたが、組織学的成熟度とは特に関連性は認められなかった。

2. 試験照射により ^{32}P 摂取率はほとんどの例で低下が認められた。

3. 試験照射前 ^{32}P 摂取率と、その一次効果との関係については、照射7日後の状況では肉眼的にも組織学的にも明瞭な関連性は認められなかった。しかし2,500R照射時における一次効果と照射前 ^{32}P 摂取率との間においては低摂取率症例では良好例に比し不良例が、高摂取率症例では不良例に比し良好例が多い等ある程度の関連性がみられた。

4. 照射後 ^{32}P 摂取率と試験照射による一次効果との関係では、肉眼的には低摂取率症例では効果不良例

に比し良好例が高率に出現する傾向を認めた。しかし組織学的照射効果との間には一定の関連性は認められなかった。

5. 試験照射前後における ^{32}P 摂取率低下度と照射効果との間には、略々照射後 ^{32}P 摂取率と同様の成績がみられた。すなわち肉眼的には低下度大なる症例では効果不良例に比し良好例の率が高いのに対し、低下度小なる症例では良好例に比し不良例の率が高い傾向がみられた。しかし組織学的には一定の関連はみられなかった。

6. 腺癌においても同様の検討を行ったが、症例が少なく今後症例の増加をまって慎重に検討すべきと考えられた。

以上の成績より子宮頸癌の放射線感受性判定の指標としての ^{32}P 摂取率の応用には一部に興味ある成績がみられたが、なお検討すべき問題点を多く有することを認めた。それと共に放射線感受性の判定には単一の因子のみで良好な成績を得ることは困難であり、多くの因子を加味検討した総合的な診定法の確立に意が注がれるべきであると思われる。

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甚なる謝意を表すると共に、種々御教示、御助言を賜った福田助教授、石井講師、塩沢講師、塚本講師、曾根原講師ならびに教室各位に感謝致します。

本論文の要旨の一部は第7回核医学総会および第19回日産婦総会において発表した。

文 献

- 1) 青山喬：放射線細胞生物学，菅原努他編，p7，1968，朝倉書店。
- 2) Bernhard, W., et al.: Exptl. Cell Res. Suppl., 9: 19, 1963.
- 3) Churchill-Devidson, I., et al.: Brit. J. Radiol., 30: 406, 1957.
- 4) Crammer, W.: Cancer Res. Fund., 10: 95, 1932
- 5) 柄川順：癌の臨床，13: 606, 1967.
- 6) 藤森連水：産婦人科選書，第4集，ラジオアイソトープ，p186-196, 1955, 医学書院。
- 7) Goldfder, A. et al.: Rad. Res., 13: 751, 1960.
- 8) Graham: 54) より引用。
- 9) Grüssner, G., et al.: Strahlenther., 100: 341, 1956.
- 10) Gusberg, S. B.: Am. J. Obst. & Gynec., 73: 804, 1956.
- 11) 蜂須賀正：産婦の世界，8: 1393, 1956.
- 12) Hertig, A. T., et al.: Am. J. Roentgenol., 57: 48, 1962

- 13) Hevesy, G. : 44) より引用.
- 14) Holmes, B. E. : Brit. J. Radiol., 2 : 450, 1947.
- 15) Horikawa, H., et al. : Rad. Res., 13 : 825, 1960.
- 16) 井合勉 : 日産婦誌, 36 : 1148, 1941.
- 17) 岩井正二 : 日産婦誌, 10 : 617, 1958.
- 18) 岩井正二 : 産婦の治療, 3 : 513, 1961.
- 19) 岩井正二 : 第19回日産婦総会示説集, p248, 1967.
- 20) 岩井正二 : 産婦の治療, 16 : 121, 1968.
- 21) 上条規宏 : 信州医誌, 14 : 769, 1965.
- 22) 河石 徹 : 広島医学, 11 : 292, 1958.
- 23) 古賀康八郎・他 : 産婦の治療, 13 : 127, 1966.
- 24) 甲田時夫 : 信州医誌, 13 : 283, 1964.
- 25) 甲田時夫 : 信州医誌, 13 : 302, 1964.
- 26) 小島 修 : 日産婦誌, 13 : 575, 1961.
- 27) 牧野徳栄 : 日産婦誌, 3 : 93, 1951.
- 28) 松平寛通 : 腫瘍生化学, 久留勝他編, p 635, 1966, 朝倉書店.
- 29) 松平寛通 : 癌の臨床, 13 : 554, 1967.
- 30) 松川 高 : 信州医誌, 17(5)掲載予定.
- 31) 松浦役兎 : 日産婦誌, 18 : 1445, 1966.
- 32) Miller, N. F., et al. : Am. J. Obst. & Gynec., 76 : 1071, 1958.
- 33) 中泉正徳 : 癌の放射線療法, p.177-182, 1966, 金原出版.
- 34) 中塚巢一 : 日産婦誌, 12 : 659, 1960.
- 35) 大竹久・他 : Radioisotope, 5 : 1, 1956.
- 36) Pelc, S. R., et al. : Rad. Res., 3 : 135, 1955.
- 37) Rubin, P. et al. : Clinical Radiation Pathology Vol. II, p. 922-925 W. B. Saunders 1968.
- 38) 坂本良雄 : 信州医誌, 18 : 1505, 1959.
- 39) Sturgis, S. H. et al. : Ann. Surg., 133 : 305, 1951.
- 40) 田淵 昭 : 産婦の実際, 3 : 719, 1954.
- 41) 高橋伸二郎 : 日産婦誌, 8 : 817, 1956.
- 42) 宝田和夫 : 日大医学雑誌, 13 : 1015, 1954.
- 43) 谷岡慶宜 : 産婦の進歩, 10 : 2, 1958.
- 44) Tymor, M. L., et al : Cancer, 5 : 469, 1952.
- 45) 藤間利行 : 第6回日本癌治療学会総会シンポジウム講演.
- 46) 津田達雄 : 信州医誌, 13 : 816, 1964.
- 47) Tuttle : 11より引用.
- 48) 梅垣洋一郎・他 : 癌の臨床, 12 : 671, 1966.
- 49) Umegaki, Y., et al. : Med. Shinshu Univ., 5 : 97, 1960.
- 50) 梅垣洋一郎 : 放射線治療学, 宮川・他編, p. 80-89, 1966, 朝倉書店.
- 51) Warren, S. : Am. J. Roentgenol., 45 : 641, 1941.
- 52) 山田文夫 : 日産婦誌, 10 : 603, 1958.
- 53) 山田貞一 : 信州医誌, 9 : 148, 1960.
- 54) 山田貞一 : 信州医誌, 9 : 160, 1960.
- 55) 山下久雄・他 : 癌, 43 : 72, 1952.
- 56) 米川和作 : 産婦の進歩, 19 : 394, 1967.

(昭和43年11月15日 受付)