

子宮頸癌の放射線感受性に関する研究

第2編 Deoxyribonucleic Acid (DNA) 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 II. Significance of Deoxyribonucleic Acid (DNA) on the Radiosensitivity of the Uterine Cervical Cancer

Koichiro SAKURAI

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

第1章 緒言

癌に対する放射線治療の根本は癌細胞をより多く死滅させる一方、周囲健全組織の放射線障害を最小限にとどめることにある。従ってこの目的に沿って種々の放射線源の利用や照射方法の改良と同時に放射線感受性の予知あるいはその変更法についても種々の面から検討がなされてきた。

放射線感受性に関しては従来より組織学的検索¹⁾¹⁴⁾²¹⁾²²⁾³³⁾⁵⁵⁾、腔内溶塗抹細胞診⁶⁾²⁸⁾⁴⁴⁾⁵⁸⁾をはじめその他多くの検討成績が報告されているが、未だ臨床に応用し得る信頼性の高い方法は確立されていないと言っても過言ではない。

著者は第1編において放射性磷 (^{32}P) 摂取率の面より本問題の一端につき考究したが、更に核酸の面からも少しく検討を試みた。

すなわち核酸は細胞の重要な構成因子であり、特にDNAは細胞核内における遺伝情報の担い手として染色体一組ごとに決った値をとること²³⁾が知られている。従って癌細胞がはてしない増殖能によって特徴づけられる以上、細胞分裂の必要条件としてのDNAが癌細胞の自律的増殖能と密接な関係にあることは容易に推測し得るところである。しかも放射線のDNAに対する影響は著しく、小線量照射でもその合成能は著明に抑制されることが認められている²⁵⁾³⁰⁾³¹⁾⁶⁰⁾。

著者はかかる見地より子宮頸癌患者の試験照射前後における細胞核内DNA量および ^3H -ThymidineのDNA標識率等につき少しく検討を行なうとともに、これらの状況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、若干の見知を得たので、以下その成績概要につき報告する。

第2章 動物実験

臨床実験に先立ち第1編と同様の感受性変更法を用い、高感受性と低感受性の2群につき細胞核内DNA量の分布状況ならびに ^3H -thymidineのDNA標識率に差があるか否かを動物実験により検討した。

第1節 実験材料ならびに実験方法

第1項 実験材料

実験動物および実験腫瘍は第1編と同様ドンリウ系近交系雌性ラットおよび腹水肝癌AH-109(A)を使用。

第2項 実験方法

1. 照射方法

第1編と同様島津製RT-10,000型コバルド60回転照射装置を用い、照射条件はSSD 60cm, 照射野 $12 \times 12\text{cm}^2$, 線量率101.5R/分に統一した。

2. 腫瘍体積測定法

第1編と同様遂目的に腫瘍の長径、短径および高さを測定しBanzerの式により体積を算出し、照射後の体積を照射直前の腫瘍体積の%で表わした。

3. 感受性変更法

第1編と同様稀釈過酸化水素水注入法および冷却法を応用した。

4. 細胞核内DNA量測定法

照射後4日目の腫瘍切除組織につき下記の方法により単一細胞核内DNA相対量を測定した。なお組織片の一部は ^3H -Thymidine標識率の測定に用いた。

切除組織

↓
固定 (50%ホルマリン)↓
パラフィン切片 (10 μ)↓
脱パラ, 水洗↓
加水分解 (1N HCl 60分)↓
フオイルゲン染色 (柴谷, 直良の変法³⁵⁾)↓
吸光度測定 (オリンパスMSP-A IV型, タングステン光源, 波長560m μ , Plug 法により測定³⁵⁾³⁷⁾)↓
核内 DNA 量算出

なお DNA 相対量は被検核の吸光度 (E) およびその半径 (長径, 短径の平均値: r) を求め, $r^2 E$ なる値³⁷⁾で表わした。更に対照として各標本毎にリンパ球 (20個) の DNA 相対量 ($r^2 E$) を求め, その平均値を 100 なる任意単位と定めて癌細胞の相対量を補正しヒストグラムに表わした。従って 100 任意単位の量域を近 2 倍域とみなすことにした。

5. ³H-Thymidine 標識率の測定法

切除組織を約 2mm³ に細切し, その ³H-Thymidine 標識率を以下の方法により求めた。

切除組織

↓
培養 (³H-Thymidine 5 μ Ci/イーグル培地 1ml, 37°C 1時間培養)↓
固定 (10%ホルマリン)↓
パラフィン切片 (3 μ)↓
脱パラ, 水洗↓
オートラジオグラム作製 (サクラ NR-M2 乳剤を用い, dipping 法⁴¹⁾⁵⁹⁾にて 4 週間曝射)↓
現像, 定着↓
染色 (ヘマトキシリン-エオジン)↓
検鏡, 標識率測定

なお ³H-Thymidine の比放射能は 5Ci/mM。検鏡に際しては従来より行なわれている方法⁴⁷⁾⁵³⁾⁵⁴⁾に準じ表層部の細胞 1,000 個中のラベルされた細胞数の比をもって標識率とした。

第2節 実験成績

第1項 腫瘍体積変化

照射群は無処置群, 稀釈過酸化水素水注入群 (以下 H₂O₂ 注入群と省略), 冷却群の 3 群 (各群 7 匹) および非照射対照群 (1 群 5 匹) との腫瘍体積変化を第 1 編と同様の方法により再検討した。

照射各群の腫瘍体積の推移は図 1 の如くで, 第 1 編と全く同様の成績であり, 特に照射後第 4 日目の腫瘍

体積の平均値では, H₂O₂ 注入群と冷却群の間に有意差が認められたが, その他の群の間では有意差は認められなかった。従って以下の実験ではこの両群における差異の有無につき特に重点をおき観察することとした。

第2項 DNA 量に関する検討成績

照射の有無による変化の差と共に前項の成績より特に感受性を異にすると思われる H₂O₂ 注入群と冷却群との間での DNA 量分布等に差があるか否かに主眼点をおき 2~3 の検討を試みた。

1. 非照射群のヒストグラム

先ず対照 5 匹 250 個の細胞について DNA 量を測定し, 本実験腫瘍が如何なるヒストグラムを示すかにつき検討した成績は図 2 の如くである。

即ち DNA 量は 70 任意単位 (以下単位と省略) から 350 単位の間分布し, 200 単位附近にピークを有する単峰性のヒストグラムが得られ, 実験に使用した腫瘍の ploidy (倍数性, 以下 pl と省略) は近 4 倍域に属するものと考えられた。

2. 照射群のヒストグラム

非照射群では主として近 4 倍域の細胞から構成されていることを確認したが, かかる腫瘍の DNA は照射により如何なる影響を受け又処置の有無により何らかの差異を呈するかにつき以下検討した。

図 3 は非照射対照群および照射各群の DNA ヒストグラム (細胞数 350 個) を一括図示したものである。

すなわち先ず第 1 に照射各群ともに対照に比し pl は一般に低く, 対照にはみられぬ DNA 高単位細胞の出現により DNA 量分布の巾の増大傾向が認められた。また一方各群とも DNA 量の減少した細胞の出現頻度が高くなるため, 主細胞集団の少量域への偏位傾向がみられる。

更に照射各群の夫々のヒストグラム・パターンを比較すると, H₂O₂ 注入群ではピークは 130 単位附近にあり, DNA 高単位細胞の出現頻度は極めて低いのに対し, 冷却群ではピークは 160 単位附近にあり, DNA 高単位細胞の著明な出現がみられ, 両群の間にはかなりの差異が認められた。一方無処置群では両群の中間的な分布状態を示した。

3. 小 括

本項の成績を小括すると次の如くである。

(1) 実験腫瘍 (腹水肝癌 AH-109A) は主として近 4 倍域の細胞から構成されていると考えられた。

(2) 照射群の DNA 量分布をみると, 照射各群ともに対照に比し pl は低く, DNA 高単位細胞の出現により分布の巾の増大化が認められたが, 主細胞集団は

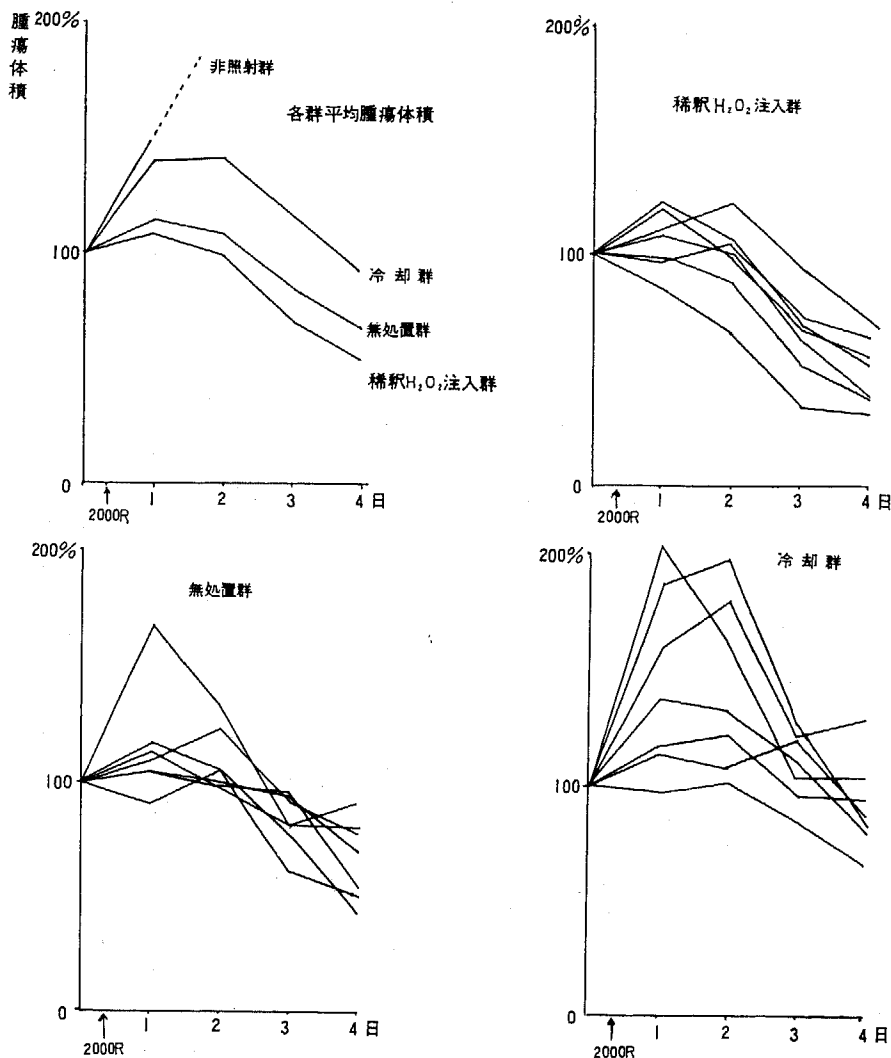


図 1. 腫瘍体積推移

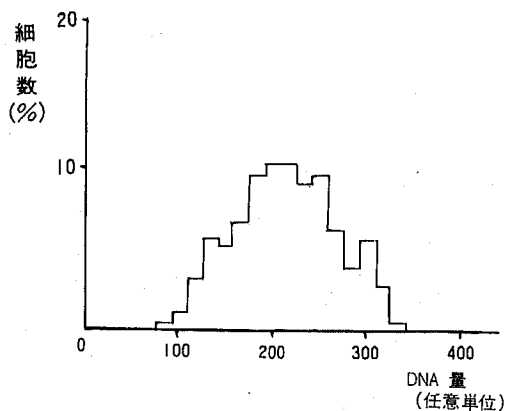


図 2. 非照射群のヒストグラム

少量域へ偏位する傾向がみられた。

(3) H_2O_2 注入群では冷却群に比し pl. の値は低く、かつ DNA 高単位細胞の出現頻度は低い傾向を示し、感受性の変更により DNA の変動状況にもかなりの差異が生ずることを認めた。

第3項 3H -Thymidine autoradiograph による検討成績

次に DNA 合成能の状態を推測し得る 3H -Thymidine autoradiography 法を用い、感受性の異なる群の間で、はたして DNA 標識率に差があるか否かを少しく検討した。

1. 非照射群のとり込み状況

まず対照群につき 3H -Thymidine による DNA の

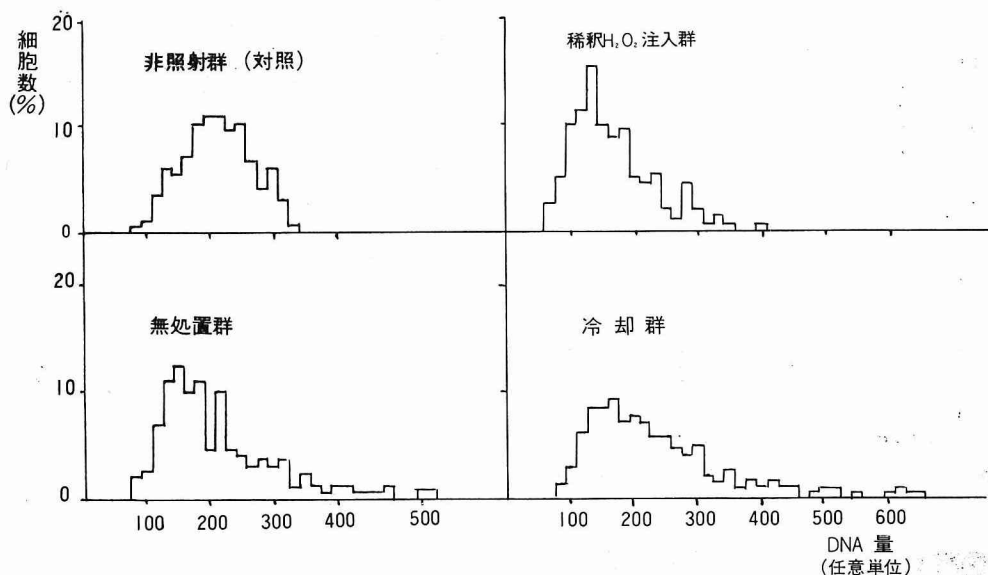


図 3. 照 射 に よ る DNA の 変 動

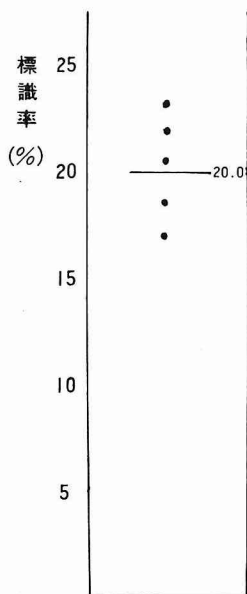


図 4. 非照射群の標識率

標識率を検討した。図 4 に示す如く標識率は 16.9～23.1% (平均 20.0%) であり、比較的バラツキの多いことが認められた。

なお代表的な autoradiograph を示すと図 5 の如くであり、かなり多数の細胞に ^3H -Thymiidne のとりこみがみられ、標識率は 21.9% を示した。

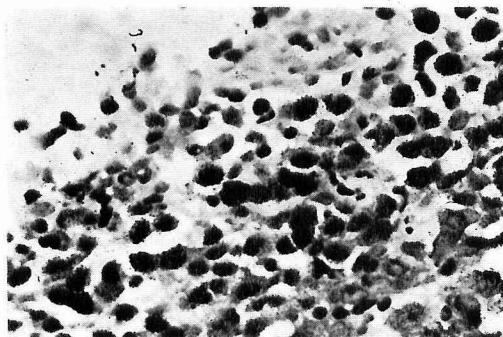


図 5. 非照射例の autoradiograph
標識率 21.9% (×400)

2. 照射群のとりこみ状況

次に照射例についてとりこみの状態を少しく検討した。

非照射対照群および照射各群の標識率の分布を一括図示した成績は図 6 の如くで照射群では何れも著明に低い値を示すことが一見して明らかである。

すなわち非照射群の標識率は平均 20.0% で全例が 15% 以上の値を示すのに対し、照射群では全例 10% 以下の値を示している。照射各群の個々の例についての値は無処置群では 3.2～7.7% (平均 5.2%)、 H_2O_2 注入群では 2.6～6.0 (平均 4.1%)、冷却群では 4.0～8.0% (平均 6.1%) の値を示し、いずれも非照射群の標識率の 1/2 以下と著明な低値を示している。しかし照射各群の間における標識率平均値の間には推計学的には有差

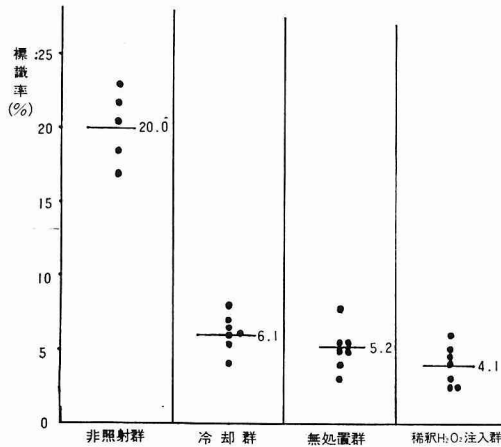


図 6. 非照射群および照射各群の標識率

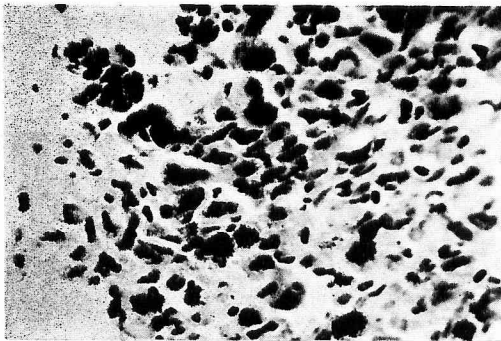


図 7. 無処置例の autoradiograph
標識率5.6% (×400)

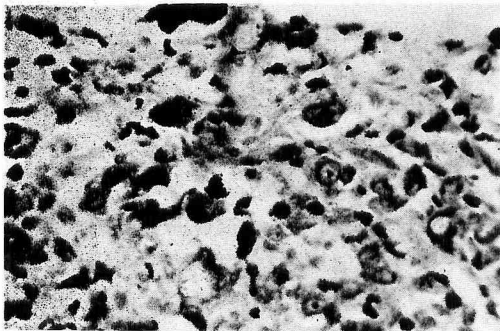


図 8. H₂O₂ 注入例の autoradiograph
標識率2.6% (×400)

差は認められなかったが、H₂O₂ 注入群では3例が4%以下の低値を示した事は注目すべき所見と考えられる。

照射各群の代表的な autoradiograph を示すと図7

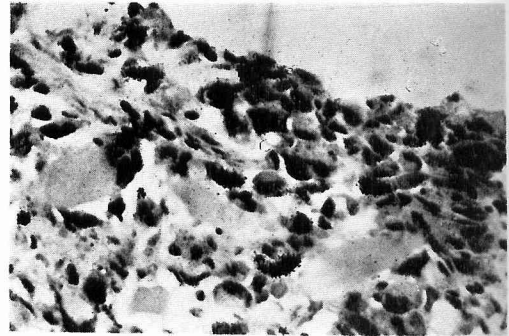


図 9. 冷却例の autoradiograph
標識率8.0% (×400)

～9の如くであり、何れも対照例に比し標識率は著明な低値を示している。

3. 小 括

本項の成績を小括すると以下の如くである。

(1) 非照射対照群に比し照射群では明らかに標識率は低い。

(2) しかし H₂O₂ 注入群と冷却群の間では前者に4%以下の低値を示す例が3例みられたが、標識率の平均値では有意差は認められなかった。

第3節 動物実験に関する小括

以上臨床実験に先立ち実施した2～3の動物実験に関する成績を小括すると、

1) DNA 分布状況、³H-Thymidine のとりこみについては何れも対照群と照射群の間にはかなりの差がみられ、照射によるDNAへの影響の一端を推測することが可能と考えられる。

2) しかし照射各群の間では腫瘍の縮小状況とDNA分布の状態にある程度の差が認められたにもかかわらず、³H-Thymidine とりこみの面からは大なる差は認められなかった。

第3章 臨床例についての検討

動物実験においてDNAヒストグラム上H₂O₂注入群と冷却群との間でピークの値およびDNA高単位細胞の出現状況に関し、ある程度の差が認められ、また³H-Thymidine 標識率についてもH₂O₂ 注入群では7例中3例が4%以下(冷却群では全例4%以上)の低値を示したことから臨床例につき試験照射前後におけるこれら因子と子宮頸癌の放射線感受性との関連性の有無につき少しく検討してみた。

第1節 実験方法

第1項 照射条件

照射条件は第1編と同様テレコバルト360°中心回転

により1日線量500Rとし、2日連続照射(総量1,000R)を行なった。

第2項 DNA量測定法ならびに ^3H -Thymidine 標識率測定法

第2章に準じ入院時ならびに試験照射終了後7日目に原発巣より切除した組織片につきDNA量および ^3H -Thymidine 標識率の測定を行なった。

第3項 照射効果判定法

第1編と同様肉眼的ならびに組織学的所見より良好, 中等度, 不良の3群に一応分類し検討した。

第2節 実験成績

第1項 子宮頸癌細胞核内DNA量に関する検討成績

当院産婦人科に入院加療せる59例につき測定を行った。なお患者の内訳は子宮頸癌57例, 断端癌2例。又臨床進行期別ではI期6例, II期38例, III期13例, IV期0例であり, 組織学的には扁平上皮癌54例, 腺癌5例である。

1. 子宮頸癌のヒストグラムのパターンに関する検討

感受性との関連性を検討する前に未処置頸癌においては如何なるヒストグラムのパターンを示すか, またそのパターンと臨床進行期, 組織学的成熟度等との関連性の有無につき先ず検討した。

1) 照射前の pl. (倍数性) の分布状況

照射前の pl. の分布状況は表1の如くである。

表1 Ploidy の分布

倍数性	扁平上皮癌	腺癌
2倍域	18例	2例
3倍域	4	0
4倍域	21	2
高倍数域	3	0
多峰性	8	1

すなわち照射前のDNA量分布を pl. の面からみると, 54例(扁平上皮癌)中2倍域に属する症例(図10のI)は18例, 3倍域を示す症例(図10のII)は4例, 4倍域の症例(図10のIII)21例, その他4倍域以上の高い pl. を示す症例(図10のIV)3例, 多峰性のヒストグラムを示し明らかな pl. が判然としない症例(図10のV)は8例であった。

以上の如く今回の著者の検討では2倍域と4倍域に属する症例が多くみられ, また2倍域の症例では120単位以上の量域にピークを有するいわゆる高2倍域の

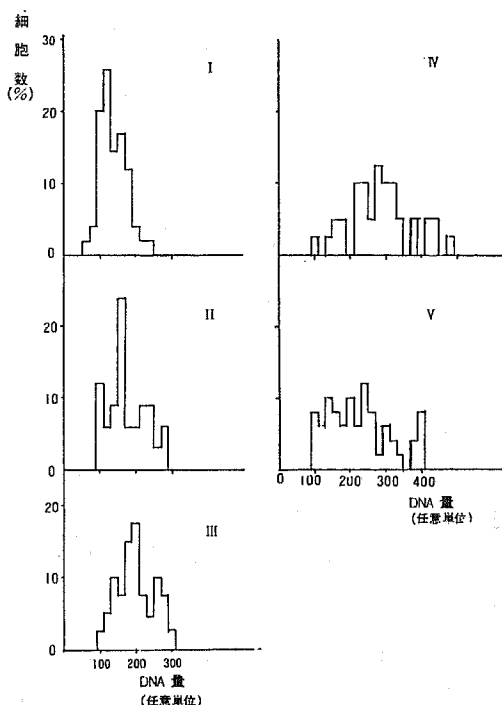


図10. 照射前のヒストグラム

症例(15例)が多く, 結局高2倍域以上の症例は43例となり2倍体と考えられている正常体細胞に比し明らかにDNA量の増加している例が多い傾向を認めた。

なお腺癌では2倍域および4倍域に属するものが夫々2例, 多峰性を示すものが1例みられた。

2) 臨床進行期および組織学的成熟度と pl. との関係

次に, pl. と進行期および成熟度との間の関連性につき検討した結果は表2および3の如くである。

すなわち進行期との関係は表2の如くI期では低倍数域(2倍域および3倍域)に比し, 高倍数域(4倍域以上)の症例がやや多く, II, III期では両者の間に大なる差は認められない。また断端癌では高倍数域と多峰性を示すものが夫々1例ずつ認められる。しかし全体的には進行期と倍数性の高低との間には一定の関連性は認め得ない。

次に組織学的成熟度と pl. との関係は表3に示す如く, 未熟, 中間, 成熟各型ともに低倍数域と高倍数域との間には著差は認められない。また各型ともに多峰性の症例の占める率の低いことが注目されるが, 子宮頸癌では元来多峰性の症例は少いことから当然の結果と考えられる。

以上の如く組織学的成熟度と pl. の高低との間には

表 2 進行期と倍数性との関係

進行期 倍数性	I 期	II 期	III 期	断端癌	計
	%	%	%	%	
低倍数域	2 (33.4)	16 (48.5) 2*	4 (30.8)	0 (0)	22 2*
高倍数域	4 (66.6)	13 (39.4) 2*	6 (46.1)	1 (50.0)	24 2*
多峰性	0 (0)	4 (12.1) 1*	3 (23.1)	1 (50.0)	8 1*
計	6 (100)	33 (100) 5*	13 (100)	2 (100)	54 5*

*印は腺癌

表 3 成熟度と倍数性との関係

成熟度 倍数性	未熟型	中間型	成熟型	計
	%	%	%	
低倍数域	8 (42.1) 1*	11 (37.9) 1*	3 (50.0)	22 2*
高倍数域	8 (42.1) 1*	14 (48.3)	2 (33.4) 2*	24 3*
多峰性	3 (15.8)	4 (13.8)	1 (16.6)	8
計	19 (100) 2*	29 (100) 1*	6 (100) 2*	54 5*

*印は腺癌

(i) 扁平上皮癌では2倍域と4倍域に属する症例が多く、特に2倍域ではいわゆる高2倍域の症例が高率にみられた。

(ii) 進行期および組織学的成熟度と pl. の高低との間には一定の関連性は認められなかった。

(iii) 腺癌5例では2倍域および4倍域の症例が夫々2例、多峰性を示すものが1例認められた。

2. 試験照射による AND の変動

次に照射により DNA には種々の変化が起ることが動物実験より認められたので、頸癌患者につき試験照射前後のヒストグラムを比較し、その変化状況に関し2～3の検討を行ってみた。

1) 試験照射による pl. の変動

照射前後におけるヒストグラム上にみられる主な変化の1つは図11(代表例)の如き pl. の変動である。

すなわち照射による pl. の変動は症例により種々の様相を示すが、全般的にみて低下するもの、上昇する

一定の関連性は認められなかった。

3) 小 括

以上未処置の子宮頸癌についてのヒストグラムパターンに関する検討成績を小括すると以下の如くである。

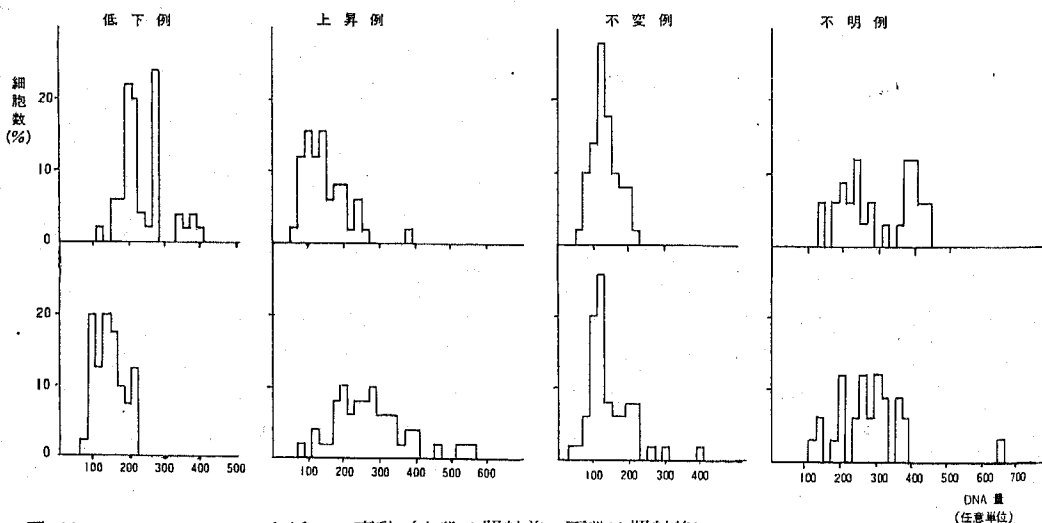


図 11. ploidy の変動 (上段は照射前, 下段は照射後)

もの、不変なものおよび多峰性のヒストグラムを示し、pl. の変動が明らかでないものの4群に大別することが可能である。これら4群のうちわけは低下21例、上昇19例、不変6例、不明8例となり低下、上昇例が圧倒的に多く認められた。

2) 試験照射による DNA 量分布の変化

照射によるヒストグラムの代表的な変化の今1つは図12、14の如き DNA 量分布の変化であり、以下の如く2つのタイプに大別することが可能と考えられた。

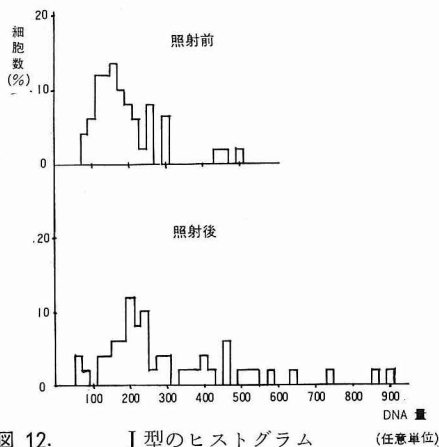


図 12. I 型のヒストグラム

まず図12 (代表例) の如く DNA 高単位細胞が照射後に出現するタイプ (以下 I 型と仮称) がある。すなわち照射前では各細胞の DNA 量は 80~500 単位の間分布しているが、照射後では照射前にはみられなかった高単位 DNA 量を有する細胞の出現により 60~900 単位にわたる広い分布を示すようになる。

このような DNA 高単位細胞の出現は主として照射による巨細胞形成のためと云われているが、本例の照射後の組織像を示すと図13の如く、やはりかなりの巨細胞の出現が認められた。

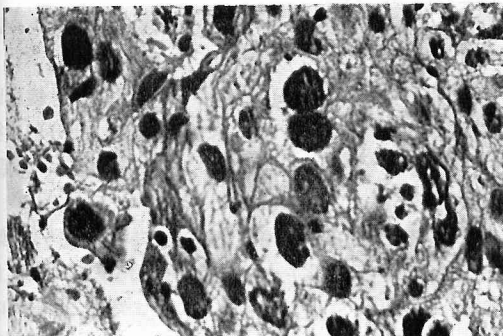


図 13. I 型の組織像 (×400)

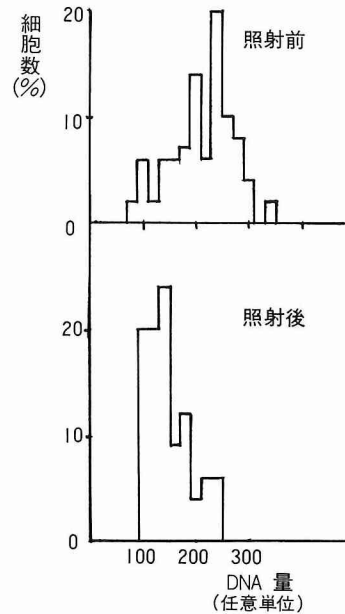


図 14. II 型のヒストグラム

これに対し図14 (代表例) の如く照射により分布の巾が狭小化する症例 (以下 II 型と仮称) がある。すなわち照射前では DNA 量は 80~340 単位の間分布しているのに対し、照射後では 100~150 単位と分布の巾は I 型とは逆にむしろ狭小化し、照射前を越える DNA 量を有する細胞の出現がみられないタイプである。なお本例の組織像は図15の如くで、ほとんど巨細胞の出現が認められなかった。

このように照射後の変化状況より I 型、II 型の2群に大別すると I 型を示す症例は31例、II 型は23例であり I 型を示す症例が多く認められた。

3) 試験照射による pl. の変動と I、II 型との関係
以上照射による変化につき検討したが、次にかかる



図 15. II 型の組織像 (×400)

照射性変化相互間に一定の関連性がみられるか否かにつき検討してみると表4の如くである。

すなわち pl. の低下例ではⅡ型が、上昇例ではⅠ型が多い傾向は推測されるが、pl. の低下にもかかわらず DNA 高単位細胞の出現がみられる例症(Ⅰ型)、あるいはその逆の関係にある症例がかなりみられ、かならずしも pl. の低下即Ⅱ型あるいは pl. の上昇即Ⅰ型と単純には断定し得ないことが認められた。

表4 ploidy の変動とⅠ、Ⅱ型との関係

型	倍数性				
	低下	上昇	不変	不明	計
Ⅰ 型	9 2*	15 2*	2 1*	5	31 5*
Ⅱ 型	12	4	4	3	23
計	21 2*	19 2*	6 1*	8	54 5*

*印は腺癌

4) 小 括

以上照射によるヒストグラムの変化についての検討成績は以下の如くに小括される。

i) 試験照射による pl. の変動は上昇、低下、不変および不明の4群に分類することができた。

ii) 試験照射後においては照射前にはみられなかった DNA 高単位細胞の出現する症例と然らざる症例の2つのタイプがみられた。また DNA 高単位細胞の出現は照射性変化にもとづく巨細胞化によるものであろうと推測された。

iii) なお5例の腺癌では照射後全例に DNA 高単位細胞の出現がみられ、pl. の変動については低下、上昇ともに2例、不変は1例にみられた。

iv) 以上の成績より照射によるヒストグラムの主要な変化は pl. の変動と DNA 高単位細胞の出現の有無が特徴と考えられる。

3. 放射線感受性とヒストグラム・パターンとの関連性についての検討

そこで照射による DNA ヒストグラム上の主な変化と放射線感受性との間に何等かの関連性を見出し得るか否かにつき少しく検討した。

1) 肉眼的感受性との関係

まず肉眼的感受性との関連性につき扁平上皮癌42症例(感受性良好17例、中等度16例、不良9例)と3例の腺癌(良好1例、中等度2例)につき検討した。

i) 照射前の pl. と肉眼的感受性との関係

照射前の pl. との関係は表5の如く低倍数域(2倍

表5 照射前 Ploidy と肉眼的感受性

感受性		倍数性			計
		低倍数域	高倍数域	多峰性	
良 好		7 (38.9) 1*	10 (47.6) 1*	0 (0) 1 (33.3) 1*	17 1*
中 等 度		8 (44.4) 1*	7 (33.3)	1*	16 2*
不 良		3 (16.7)	4 (19.0)	2 (66.7)	9
計		18 (100) 1*	21 (100) 1*	3 (100) 1*	42 3*

*印は腺癌

域および3倍域)、高倍数域(4倍域以上)群ともに不良例に比し良好例あるいは中等度例が多く認められる。また多峰性を示す群では良好例は1例も認められないことは注目すべきであるが、例数が少なく、今後更に例数を増加して検討すべき所見と考えられる。

以上の結果より照射前の pl. と肉眼的感受性との間には一定の関連性は認められなかった。

ii) 照射後の pl. と肉眼的感受性との関係

照射後の pl. との関係は表6の如くで、感受性との間には一定の関連性は全く認められなかった。

表6 照射後 ploidy と肉眼的感受性

感受性		倍数性			計
		低倍数域	高倍数域	多峰性	
良 好		7 (50.0)	7 (35.5) 1*	3 (37.5) 1*	17 1*
中 等 度		4 (28.6)	10 (50.0) 1*	2 (25.0) 1*	16 2*
不 良		3 (21.4)	3 (15.0)	3 (37.5)	9
計		14 (100)	20 (100) 1*	8 (100) 2*	42 3*

*印は腺癌

iii) 照射による pl. の変動と肉眼的感受性との関係

そこで照射前後の pl. の変動との関係につき検討した成績は表7の如くで、低下、不変群では良好例の多いのに対し、上昇、不明群では良好、不良例共に同数である点が注目された。

一方感受性の面から検討すると、良好群17例中、低下例は9例(52.9%)と過半数を占めるのに対し、上昇例は4例(23.5%)のみであり、また不良群9例においては上昇例4例(44.4%)、低下例3例(33.3%)とほとんどその間に差は認められなかった。

表 7 ploidy の変動と肉眼的感受性

感受性	変動		変動		変動		計
	低下	%	上昇	%	不変	%	
良 好	9 (56.3) 1*		4 (25.0)		3 (60.0)	1 (20.0)	17 1*
中 等 度	4 (25.0)		8 (50.0) 2*		1 (20.0)	3 (60.0)	16 2*
不 良	3 (18.7)		4 (25.0)		1 (20.0)	1 (20.0)	9
計	16 (100) 1*		16 (100) 2*		5 (100)	5 (100)	42 3*

*印は腺癌

以上より照射後に pl. が低下する症例では良好例が多い傾向が若干うかがえるが、不変群でも良好例が高率にみられることから今後更に慎重に検討する必要性があると思われる。

iv) I, II 型と肉眼的感受性との関係

次に I, II 型即ち照射による高単位 DNA 量を有する細胞の出現の有無と感受性との関係についての検討成績は表 8 の如くである。

すなわち I, II 型ともに不良例に比し良好例の占める率が高く、また感受性の面からも中等度例で I 型の多い傾向はあるが、良好、不良群ではほぼ同数であり、感受性との間には一定の関連性は認められなかった。

表 8 I, II 型と肉眼的感受性

感受性	型		計
	I 型	II 型	
良 好	9 (34.6) 1*	8 (50.0)	17 1*
中 等 度	13 (50.0) 2*	3 (18.8)	16 2*
不 良	4 (15.4)	5 (31.3)	9
計	26 (100) 3*	16 (100)	42 3*

*印は腺癌

v) 小 括

肉眼的感受性との関連性については以下の如くに小括される。

(i) 照射前および後の pl. と感受性との間には一定の関連性は認められなかった。

(ii) 照射前後の変動状況では pl. の低下例に感受性良好例の多い傾向を認めたが、I, II 型との間には一定の傾向は認められなかった。

(iv) 腺癌は 3 例と少数例で、今後例数の増加を待ち

慎重に検討する必要性がある。

2) 組織学的感受性との関係

組織学的に感受性の判定が可能であった症例は扁平上皮癌では 54 例 (良好 22 例, 中等度 21 例, 不良 11 例), 腺癌 5 例 (良好 1 例, 中等度 1 例, 不良 3 例) であり, これらの症例につき一応扁平上皮癌と腺癌とにわけて肉眼的感受性の場合と同様の検討を行った。

i) 照射前 pl. との関係

照射前の pl. との関係は表 9 に示す如く, 低倍数域 (22 例) においては良好 8 例 (36.4%), 不良 7 例 (31.8%) とほとんど差がみられないのに対し, 高倍数域 24 例では良好 12 例 (50.0%), 不良 3 例 (12.5%) と良好例がかなり多く認められる。

一方感受性の面から検討すると, 良好群 22 例中低倍数域を示す症例 8 例 (36.3%), 高倍数域 12 例 (54.5%) と高倍数域の症例が多く認められ, 不良群 11 例では低倍数域の症例は 7 例 (63.6%), 高倍数域 3 例 (27.3%) と逆の関係がみられた。

表 9 照射前 ploidy と組織学的感受性

感受性	倍數性			計
	低倍数域	高倍数域	多峰性	
良 好	8 (36.4) 1*	12 (50.0) 1*	2 (25.0)	22 1*
中 等 度	7 (31.8)	9 (37.5) 1*	5 (62.5)	21 1*
不 良	7 (31.8) 1*	3 (12.5) 2*	1 (12.5)	11 3*
計	22 (100) 1*	24 (100) 4*	8 (100)	54 5*

*印は腺癌

以上の結果より高倍数域の症例では感受性良好なものが多い傾向がうかがわれた。腺癌を加味しても同様であった。

表 10 照射後の Ploidy と組織学的感受性

感受性	倍数性		倍数性		計
	低倍数域	高倍数域	多峰性	計	
良 好	14 (58.3) %	6 (27.3) %	2 (25.0) 1*	22 1*	
中 等 度	5 (20.8) 1*	10 (45.5) 1*	6 (75.0) 1*	21 1*	
不 良	5 (20.8) 2*	6 (27.3) 2*	0 (0) 1*	11 3*	
計	24 (100)	22 (100) 3*	8 (100) 2*	54 5*	

*印は腺癌

表 11 Ploidy の変動と組織学的感受性

感受性	変動		低 下	上 昇	不 変	不 明	計
	良 好	中 等 度	良 好	中 等 度	良 好	中 等 度	
良 好	13 (61.9) 1*	4 (21.1) %	3 (50.0) %	2 (25.0) %	22 1*		
中 等 度	7 (33.3) 1*	9 (47.4) %	0 (0) 1*	5 (62.5) %	21 1*		
不 良	1 (4.8) 1*	6 (31.6) 2*	3 (50.0) %	1 (12.5) %	11 3*		
計	21 (100) 2*	19 (100) 2*	6 (100) 1*	8 (100) %	54 5*		

*印は腺癌

ii) 照射後の pl. と組織学的感受性との関係
次に照射後の pl. と感受性との関係については表10に示す如くである。

すなわち低倍数域24例では感受性良好なるもの14例(58.3%)と、不良5例(20.8%)に比し多く、高倍数域では良好、不良例ともに同数、多峰性群では良好2例(25.0%)に対し不良例は1例もみられない。

また感受性の面より検討すると、良好群22例中低倍数域を示すもの14例(63.2%)、高倍数域6例(27.3%)と低倍数域に属する症例が多く、不良群11例では低倍数域5例(45.5%)、高倍数域6例(54.5%)と著差は認められない。また良好群では多峰性を示す症例が2例認められるのに対し、不良群においては1例も認められない。

以上より照射後、低い pl. を示す群および多峰性を示す群では組織学的に感受性良好なものが多い傾向が認められたが、多峰性を示す症例は例数が少ないため今後慎重に検討する必要がある。また腺癌を加味しても同様の傾向が認められた。

iii) 照射による pl. の変動と組織学的感受性との関係

次に pl. の変動との関係は表に11示す如く、pl. の低下群21例中良好13例(61.9%)、不良1例(4.8%)

で良好例が多いのに対し、上昇群19例では良好4例(21.1%)、不良6例(31.6%)と不良例がやや多く認められる。一方不変、不明群ではほとんど差が認められない。

また感受性の面から検討すると、良好群22例中低下を示したものの13例(59.1%)、上昇4例(18.2%)と低下例が多く認められ、不良群11例においては上昇6例(54.5%)、低下1例(9.1%)と逆の関係が認められる。

以上より照射後 pl. の低下せる例では組織学的感受性良好なものが多く、上昇せる例では不良な症例のや

や多い傾向がみられ、腺癌を加味しても全く同様の傾向を示した。

iv) I, II型と組織学的感受性との関係

次に I, II型すなわち照射前にはみられない高単位 DNA 量を有する細胞の出現の有無と感受性との関係は表12の如くである。

すなわち I, II型の面よりの検討では I, II型ともに不良例に比し良好例が多く一定の関連性は認められない。また感受性の面から検討すると良好群では I, II型を示す症例は同数であり、不良群では II型に比し I型を示す例が多く認められる。

表 12 I, II型と組織学的感受性

感受性	型		計
	I 型	II 型	
良 好	11 (35.5) 1*	11 (47.8) %	22 1*
中 等 度	12 (38.7) 1*	9 (39.1) %	21 1*
不 良	8 (25.8) 3*	3 (13.1) %	11 3*
計	31 (100) 5*	23 (100) %	54 5*

*印は腺癌

以上の結果よりⅠ, Ⅱ型と感受性の両面よりみた場合照射による DNA 高単位細胞の出現の有無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。

v) 小 括

以上組織学的感受性との関連性についての小括は以下の如くである。

(i) 照射前の pl. が4倍域以上を示す症例では感受性良好例が多い傾向がみられた。

(ii) 照射後の pl. については低倍数域を示す症例では感受性良好なものが多い傾向がみられた。

(iii) 照射による pl. の変動との関連については低下群では良好例が, 上昇群では不良例が多い傾向がみられた。しかしⅠ, Ⅱ型群間には差異はみられなかった。

(iv) 腺癌5例においては照射後 pl. の上昇又は低下せるもの夫々2例, 不変1例となり, かつ全例Ⅰ型を示したが, 少数例のため例数を増加し今後更に検討する必要性がある。

5) 放射線感受性とヒストグラム・パターン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て以下の如くに小括できると考えられる。

i) 照射前 pl. との関係では組織学的には高倍数域の症例に感受性良好例の多い傾向が推測されるが, 肉眼的には一定の傾向は認められなかった。

ii) 照射後 pl. との関係では組織学的には低倍数域症例に感受性良好例が多い傾向が推測されるが, 肉眼的には一定の傾向は認められなかった。

iii) pl. の変動との関係では組織学的には一般に低下群では良好例が, 上昇群では不良例が多い傾向が強く, 肉眼的には低下群で良好例の多い傾向が推測された。

第2項 子宮頸癌の ^3H -Thymidine 標識率に関する検討成績

動物実験では必ずしも期待通りの成績は得られなかったが, 現在までの報告でその有用性を認めているものがあることより, 一応臨床的には, はたして如何なる傾向がみられるのかにつき少数例ではあるが以下検討を加えてみた。

1. 試験照射前後における標識率の変動

検討を加えた11症例の臨床進行期, 組織学的成熟度および照射効果と標識率との関係を一括表示すると表13の如くである。

まず照射前後の標識率に関しては全例照射後低下をみたが, 照射前標識率は16.1~4.6% (平均11.8%),

照射後は10.1~0.8% (平均4.4%) と症例によりかなりのバラツキがみられる。

なお代表的なオートラジオグラフを示すと図16~17の如くで照射による標識細胞数の減少が著明である。

表 13 ^3H -thymidine 標識率に関する一括表

症例番号	進行期	成熟度	照射前		照射後		照射効果	
			L. I.	L. I.	L. I.	L. I.	肉眼的	組織学的
1	Ⅱ	A	4.6	2.0			不良	不良
2	Ⅱ	C	16.1	10.1			不良	不良
3	Ⅱ	A	11.8	2.8			不良	不良
4	Ⅱ	A	13.5	6.9			不良	不良
5	Ⅱ	B	10.9	3.0			良好	中等度
6	Ⅱ	C	15.5	4.1			中等度	中等度
7	Ⅱ	B	13.6	2.1			良好	良好
8	Ⅲ	A	11.1	4.2			不良	不良
9	Ⅲ	B	14.1	6.0			中等度	中等度
10	Ⅲ	B	6.3	0.8			良好	中等度
11	Ⅲ	B	12.4	6.1			良好	良好

L. I. : Labering index

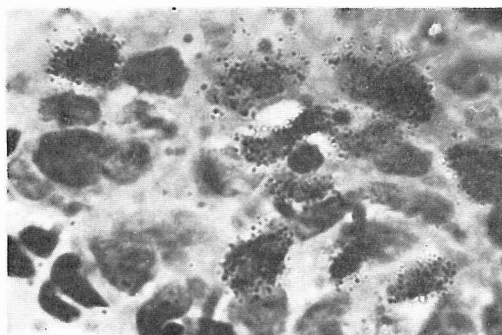


図 16. 照射前の autoradiograph (症例2)
標識率16.1% (×1,000)

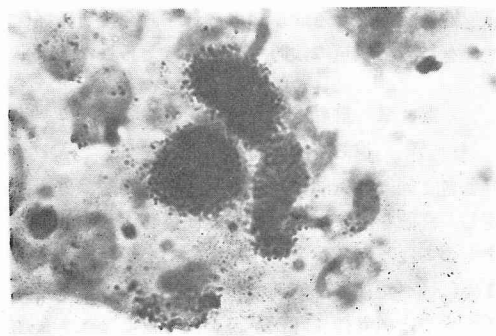


図 17. 照射後の autoradiograph (症例2)
標識率10.1% (×1,000)

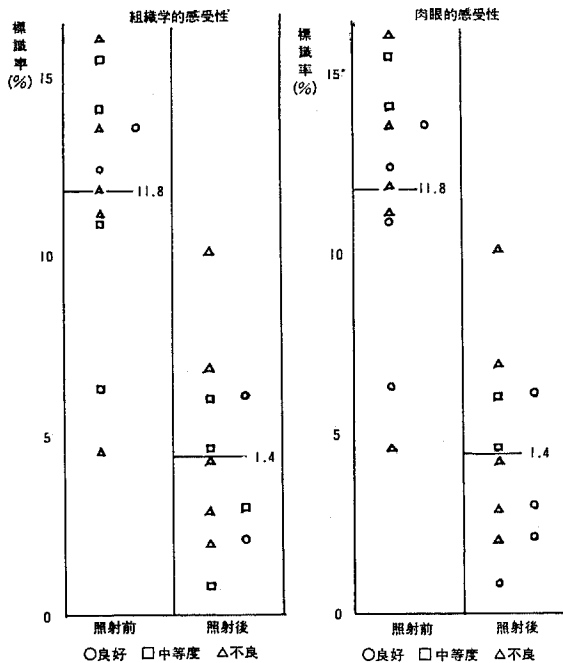


図 18. 感受性と標識率

2. 放射線感受性と標識率との関係

11例の感受性については肉眼的には良好4例、中等度2例、不良5例、また組織学的には良好2例、中等度4例、不良5例である。これら感受性の良否と照射前後における標識率との関係を示すと図18の如く、標識率と感受性との間には一定の関連は全く認められなかった。

3. 小 括

以上標識率と感受性との関係については、

(1) 照射により標識率は全例で低下することを確認した。

(2) しかし感受性の良否と標識率との間には一定の関連性を結論づける成績は得られず、今後更に症例の増加を待って慎重に検討すべきと考えられた。

第4章 放射線感受性の総合的判定法に関する検討

著者と同一症例につき保倉¹³⁾は腫瘍内酸素分圧を測定し、高値を示す症例では感受性良好例が、低値を示すものでは不良例が多い傾向を認めている。著者も第1編に述べた如く照射前後の³²P摂取率の低下度大なるものでは感受性良好例が、小なるものでは不良例が多い傾向を認め、またDNAについては本編第2章に述べた如く照射により pl. の低下するものでは良好例

が、上昇するものでは不良例が多い傾向を認めた。そこで感受性とこれらの比較的關係性の認められた3因子との相互関係よりする総合判定の問題につき少しく検討を試みた。

第1項 酸素分圧とDNA両者よりみた感受性の検討

照射前酸素分圧値を19.9mmHg以下、20.0～39.9mmHg、40.0mmHg以上の3群にわけ、DNAのpl.の変動は低下、上昇、不変および不明の4段階にわけ検討すると表14の如くで、酸素分圧19.9mmHg以下ではpl.の上昇例が、40.0mmHg以上では低下例が最も多くみられた。

これらのうち酸素分圧40.0mmHg以上で、pl.の低下を示す群を仮りにA群、酸素分圧19.9mmHg以下でpl.の上昇を示す群をB群とすると、前記の感受性と酸素分圧およびDNAの検討成績からはA群では感受性良好例が、B群では不良例が多いことが一応推測される。従って両極端のA、B2群間における感受性の良否の分布差につき検討を行なってみた。

表 14 Ploidy の変動と照射前酸素分圧との関係

酸素分圧 変動	～19.9 20.0～39.9 40.0～ 計			
	低下	上昇	不変	不明
低下	3	9 1*	×	×
上昇	0	3	×	×
不変	0	3	×	×
不明	2	0	2	4
計	10	18 1*	12	41

××× A群, //// B群 *印は腺癌

1. 肉眼的感受性との関係

肉眼的感受性を酸素分圧ならびにDNA両因子の面より検討すると表15の如くで、A群4例では良好、中等度夫々2例で不良は認められず、B群5例では良好1例、不良3例である。

以上より肉眼的感受性に関してはA、B両群間に多少の差異があり酸素分圧とDNA両面からの検討は今後総合的感受性予知法の一助として興味ある問題の一つと考えられる。

表 15 肉 眼 的 感 受 性

群	A 群	B 群	計
感受性	%	%	
良 好	2 (50.0)	1 (20.0)	3
中 等 度	2 (50.0)	1 (20.0)	3
不 良	0 (0)	3 (60.0)	3
計	4 (100)	5 (100)	9

2. 組織学的感受性との関係

次に組織学的感受性との関連につき同様の検討を行ったが、表16に示した如く A、B 両群共に差は認められず、今後更に例数を増加して検討すべきと思われた。

表 16 組織学的感受性と酸素分圧、DAN との関係

群	A 群	B 群	計
感受性	%	%	
良 好	1 (20.0)	2 (40.0)	3
中 等 度	3 (60.0)	2 (40.0)	5
不 良	1 (20.0)	1 (20.0)	2
計	5 (100)	5 (100)	10

第2項 ^{32}P 摂取率低下度と DNA 両面よりみた感受性の検討

^{32}P 摂取率低下度は14.0%以下、14.1~33.0%、33.1%以上の3群に分類し、DNA との相関性につき検討すると表17の如くである。

表 17 Ploidy の変動と ^{32}P 摂取率低下度との関係

低下度	%	14.1~%	%	計
変動	~14.0	33.0	33.1~	
低 下	1	13	×××××	22
不 変	1	2	×××××	7
上 昇	5	6	5	16
不 明	3	2	1	6
計	10	23	18	51

××× A群, //// B群

すなわち ^{32}P 摂取率低下度 33.1%以上では pl. の低下例が、また低下度 14.0%以下では、pl. の上昇例が最も多くみられ、前項同様低下度 33.1%以上でかつ

pl. の低下を示す群をA群、低下度 14.0%以下で pl. の上昇を示す群をB群とし、この両極端のA、B 2群間における感受性の差の有無につき検討した。

1. 肉眼的感受性との関係

A、B 両群間における肉眼的感受性の状況は表18の如く、A群8例中良好6例 (75.0%)、不良は0例であるのに対し、B群5例では良好0例、不良2例 (40.0%) であり予想と一致する傾向を認めた。

すなわちこれらの成績より ^{32}P 摂取率の低下度が高く、かつ pl. の低下する症例では良好例が、低下度が低くかつ pl. の上昇するものでは不良例の多い傾向が推測されるが、少数例であるため今後これまた慎重な検討が必要と考えられる。

表 18 肉眼的感受性と ^{32}P 、DAN との関係

群	A 群	B 群	計
感受性	%	%	
良 好	6 (75.0)	0 (0)	6
中 等 度	2 (25.0)	3 (60.0)	5
不 良	0 (0)	2 (40.0)	2
計	8 (100)	5 (100)	13

2. 組織学的感受性との関係

また組織学的感受性との関係については表19の如く、A群8例中良好3例 (37.5%)、不良0例となるのに対し、B群5例では良好0例、不良1例と肉眼的感受性とほぼ同様の傾向を示したことは興味のある事実である。

表 19 組織学的感受性と ^{32}P 、DAN との関係

群	A 群	B 群	計
感受性	%	%	
良 好	3 (37.5)	0 (0)	3
中 等 度	5 (62.5)	4 (80.0)	9
不 良	0 (0)	1 (20.0)	1
計	8 (100)	5 (100)	13

第3項 小 括

検討成績より比較的感受性と関連性が認められた3因子につき、これらの総合的な面からの判定への応用を少しく検討した成績は以下の如くである。

1. 腫瘍内酸素分圧と照射前後における pl. の変動の両面からの総合的検討では、肉眼的感受性との間にはある程度の関連性が推測された。しかし組織学的感

受性の面では一定の傾向は認められなかった。

2. また ^{32}P 摂取率低下度と pl. の変動の両面からの総合的検討では肉眼的感受性でも、組織学的感受性でもある程度の関連性を推測させるはば同様の傾向がみられた。

3. しかし未だ検討症例が少なく、今後更に症例の増加をまって慎重に検討する必要性を認めた。

第5章 総括ならびに考按

細胞核内 DNA 量に関しては生理的状态のもとでは各細胞単位の DNA 量は染色体一組ごとに一定の値をとり、染色体の倍数化または分裂時には染色体に平行して変化することが知られている。更にまた同一種の生物においては DNA 量に一定性があることも既に明らかにされている²²⁾。

悪性腫瘍細胞では一般に正常細胞に比し DNA 量は増加し、かつ個々の細胞間でのバラツキが大きいことが諸家¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁸⁾²⁴⁾²⁶⁾により報告されている。人子宮癌の DNA 量に関しては Atkin¹⁾は高2倍域から高4倍域の間に分布していると述べ、小島²²⁾もほぼ同様の成績を報告している。著者も今回59例の子宮頸癌についての検討成績より Atkin、小島らとほぼ同様の成績を得た。

放射線の DNA に対する影響に関しては、Hevesy らが Jensen 肉腫で DNA の合成が X 線照射により抑制されることを発見¹²⁾して以来、各方面より多くの検討⁴⁾¹⁹⁾²⁵⁾³⁴⁾³⁸⁾³⁹⁾が実施されている。

すなわち Stowell⁴³⁾は移植乳癌ラットでは 2,000R 照射により DNA 量は変化しないのに対し、4,000R では著明な減少が認められるとし、丸山²⁰⁾も Ehrlich 結節癌における実験成績から 500R 以上では線量の増加に伴い DNA 量は減少することを報告している。かかる照射による DNA 量の減少機構に関しては、Stowell は DNA 分子構造の変換により核酸 (DNA, RNA) 代謝のバランスが崩れ細胞が死に至るためであろうとし、丸山は機能的な合成機構の障害のみならず腫瘍細胞の器質的破壊が起るためであろうと推測している。

これに対し Killander ら¹⁷⁾によれば Ehrlich 腹水癌では 1100R 照射24時間および48時間後では DNA 量は増加するが、分裂前期までの値であるとし、Casperson ら¹⁾もほぼ同様の成績を報告している。このように照射後 DNA 量が増加する機序に関しては両者とも照射により細胞分裂の抑制が起り分裂前期の細胞 (DNA 量は倍加の状態にある) が蓄積するためと説明している。

更にまた細胞分裂係数と DNA の変動との間に相関性を認める報告も出されており、高橋ら⁴⁵⁾は吉田肉腫

に 100R, 200R, 500R 照射し、100R および 200R 照射例では DNA は照射後一時増加し、以後徐々に減少して照射前の値に回復するが、500R 照射例では変化なしとし、更に 100R および 200R 照射例では DNA と分裂細胞の増減の間には時期的にも一致がみられたとしている。autoradiography 法によってもほぼ同様の事実が確認されており、例えば戸部ら⁴⁷⁾によると吉田肉腫では 200R 照射直後より ^3H -Thymidine 標識率が低下し、18時間後には照射前の値に回復し、かつ細胞分裂係数の推移との間には相関が認められたとしている。

その他実験腫瘍の DNA に対する放射線の影響に関しては多くの報告³⁾⁵⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾²⁷⁾³⁵⁾⁵²⁾があるが、報告者によりその成績は必ずしも一致しない点が多い。

かかる相違は実験腫瘍の種類、照射条件をはじめ、更に腫瘍細胞の放射線感受性あるいは照射による細胞分裂抑制からの回復の状態等々多くの因子が複雑に関与していることを裏書きするものと考えられる。

以上の如き動物実験成績に対し、臨床的な検討成績は意外に少ない実情で、例えば Richards, Atkin⁴⁰⁾らは 29例の子宮頸癌患者につきラジウム照射 (ストックホルム方式) 前後の DNA の変動を検討しているが、21例と過半数の症例に DNA ヒストグラム上ピークの著明な上昇を認め、その上昇は照射前の偶数倍の量域すなわち 2 倍、4 倍あるいは 8 倍の量域に達したと報告している、かかる DNA の増加は endomitosis (染色体の凝集のはじまった分裂前期に核分裂が中断した異常分裂形式)、endoreduplication (間期 (interphase) に染色体数の倍加が起る現象) あるいは組織学的には巨細胞の形成 (放射線により細胞分裂は不能となるが DNA, RNA, タンパク等の生合成は無制限に続き巨大化するという説が有力)⁵⁰⁾等によるものであろうとしている。Graham⁷⁾も放射線治療を受けた子宮頸癌患者におけるかかる巨細胞の出現は照射効果の表現型の 1 つであるとしている。その他木村¹⁸⁾は上顎癌の術後再発例について、ラジウム照射後 DNA 量を観察し、原発巣に比し DNA 分布の巾が広くなり、かつピークの値が低下することを認めている。

以上の如く DNA に対する放射線の影響に関しては興味ある問題点が多く、更に放射線感受性との関連性についても注目されつつはあるが、なお今日その報告は皆無といっても過言ではない。

著者はまず動物実験において高感受性群と低感受性群の照射後における DNA 量につき検討し、その結果照射各群は非照射対照群に比し低い pl. を示し、かつ DNA 高単位細胞の出現による DNA 量分布の巾の拡

大化を認めた。それとともに高感受性群においては低感受性群に比し低い pl. を示し、かつ DNA 高単位細胞の出現頻度は低いことを確認した。

このように感受性により差異のある事実とは、照射による DNA の変化がある程度放射線感受性の良否を反映しているのではなかろうかと推測し、子宮頸癌症例につき 2~3 の臨床的検討を行った。すなわち試験照射前後の DNA 量を測定し、肉眼的、組織学的感受性との関連性を検討し、その臨床的意義につき考究した。

まず試験照射による変化については、ヒストグラム上には種々の変化がみられるが、その主な変化は pl. の変動と DNA 高単位細胞の出現である。前者に関しては低下、上昇、不変および多峰性を示しかつその変動が不明の 4 群に大別されるが、大多数の症例では低下または上昇を示した。また DNA 高単位細胞の出現もかなりの症例で認められ、Atkin⁴⁰⁾、Graham⁷⁾ の報告の如くかかる症例では組織学的に巨細胞の出現頻度が高いことを確認した。

次に放射線感受性との関連性についての検討成績であるが、まず照射前の pl. と肉眼的感受性との間には一定の関連性は認められなかったが、組織学的感受性との間には高倍数域症例では感受性良好例が多い傾向が認められた。

照射後の pl. と肉眼的感受性との間には一定の関連性は認められなかったが、組織学的感受性との間には照射後低倍数域を示す症例では不良例に比し良好例の多い傾向がみられた。

次に試験照射前後における pl. の変動と肉眼的感受性との関係についてみると、照射により pl. の低下する症例では不良例に比し良好例が高率に認められた。一方組織学的感受性との関係においては pl. の低下する症例では良好例が、上昇する症例では不良例が高率にみられた。

また DNA 高単位細胞の出現の有無と感受性との間には肉眼的にも組織学的にも一定の関連性は認められなかった。

以上の放射線感受性と DNA との関係についての成績を一括表示すると表 20 の如くである。

すなわち照射前の pl. に関しては高い pl. を示すものでは DNA 合成も盛んであろうと考えられ、事実高圧酸素下状態では腫瘍組織 DNA 量は著明に増加することが認められており²⁰⁾、著者の成績でも高い pl. を示す症例では組織学的に感受性良好なものが多い傾向がみられた。

また照射により腫瘍組織が高度の変化を受ける場合には DNA 合成の抑制が強度に惹起される結果、DNA 量の減少が予想され、一方また照射により pl. が低下する現象は DNA 合成や細胞の器質的破壊による DNA 量の減少の結果と考えられる。従って pl. の低下例では高感受性が期待されるところであるが、著者の成績でも照射後の pl. の低い例、ひいては照射により pl. の低下を示した例では一般に感受性良好なものが多い傾向がみられた。逆に照射により pl. の上昇する例では DNA 合成の抑制あるいは細胞の破壊等が軽度で、更に分裂抑制から回復した DNA 合成の盛んな細胞が存在するものと考え、かかる症例では感受性は不良であることが予想され、実験成績でも同様の傾向がみられた。

また巨細胞の出現傾向の強い I 型と、巨細胞の出現が少なく、むしろ DNA 合成が抑制された状態あるいは細胞破壊によるものと思われる II 型は、いずれも照射による変化の 1 つの表われと考えられ、両者の間で感受性に差が認められないのはむしろ当然の結果ではと推測された。

以上のようにかなり予想と一致する成績が一部ではみられ、なかでも pl. の変動は特に組織学的感受性の良否をある程度反映するが如き感を与えたが、全体的にはなお一定の明瞭な関連性ありとは云い難いと思われた。

とにかく DNA と放射線感受性との関係については照射による器質的な細胞の破壊は無論のこと、個々の細胞の機能的な DNA 合成障害の程度に関しても充分考慮を払うことが必要である上、更に照射後の細胞分裂抑制からの回復の程度、あるいは cell cycle における種々の phase の細胞の混在等により DNA 量は異なることからかかる点も含め今後なお追求すべき多くの問題が残されている。

表 20 DAN と 感 受 性 と の 関 係

	照 射 前 Ploidy	照 射 後 Ploidy	照射前後の Ploidy	I, II 型
肉眼的感受性	関連性なし	関連性なし	低下例では良好例多い	関連性なし
組織学的感受性	高い Ploidy では良好例多い	低い Ploidy では良好例多い	低下例では良好、上昇例では不良例が多い	同上

次に ^3H -サイミジン・オートラジオ・グラフィー法につき少しく検討を行なった。 ^3H -thymidineはDNAのspecific precursorでcell cycleの特定の時期(DNA合成期)にのみ選択的にDNAに合成される³²⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾ので細胞レベルにおけるDNA合成の有無をオートラジオグラム上の感光銀粒子の有無およびgrain countsにより知ることが可能である。

本法は従来より実験動物または組織培養の材料を使用しDNA合成能⁴⁶⁾⁵¹⁾あるいは細胞周期に対する放射線の影響³⁴⁾³⁸⁾⁴⁷⁾等の観察に広く応用されて来たが、生体に投与すると染色体中にとりこまれ、そこで β 線の細胞内照射が行なわれるためgeneticな障害が問題とされている。そのため臨床への応用は極めて制限され、生体外に検体を取り出しin vitroで標識する方法に限られている。

主要な臨床例についての関連報告を2~3あげると、Veenema⁵³⁾⁵⁴⁾の膀胱癌の放射線治療や化学療法の効果判定あるいは予後判定に本法は有効であるとの発表を始め、津屋⁴⁹⁾は治療(放射線治療、化学療法)前後における標識率の変動状況はその効果判定法として応用可能と述べ、また松井⁵²⁾は扁平上皮癌は腺癌に比しDNA、RNAともにその標識率が高値を示すことから、臨床的にみられる両者の放射線感受性の差異を示唆するものでは興味ある報告を行なっている。婦人科領域でも渡辺²⁰⁾は子宮頸癌の放射線治療例において線量の増加とともにDNA、RNAの標識率が低下すること、および癌細胞がある程度形態学的変化を来す前にすでに ^3H -Nucleosideのとりこみは減少ないし消失することを認め、形態学的にはなかなかとらえ難い癌細胞の活性度の判定あるいは感受性の予知法への応用の可能性を指摘しており、山田⁵⁷⁾も同様の見解を報告している。

著者の今回の成績では、まず実験腫瘍では非照射対照群に比し照射群は諸家の報告と同様に明らかに低い標識率を示し、また高感受性群と低感受性群の標識率平均値では有意差は認められなかったが、前者に比し後者は高値を示す例の多いことは興味ある事実で、今後更に慎重に検討すべき問題と考えられた。

また臨床実験では照射後全例に標識率の低下を認めたが、少数例のため感受性との関係については一定の傾向を見い出すことができず、今後症例を重ね更に検討したいと考えている。

今日までの関連報告を概観しても、現在なお放射線感受性に関しては暗中摸索の状態と云っても過言ではなく、多数の因子が関与しその複雑性が充分予想されるところである。従って単一の因子のみからclear

cutに感受性を判定することは困難な場合が多く、種々の因子の総合による判定が理想であることは云うまでもないところであろう。その第一段階的な試みとして、今回放射線感受性判定の指標として検討した腫瘍内酸素分圧、 ^{32}P 摂取率およびDNAの3因子の組合せによる、1~2の判定法につき検討した結果では、照射前に高酸素分圧を示し、かつ照射によりpl.の低下した群、照射による ^{32}P 摂取率の低下度が大きく、かつpl.の低下した群ではいずれも感受性良好例の率が高く、不良例の頻度が低率である傾向がうかがわれた。

以上の結果より、今後更に各種の因子について検討を続けると共に、何らかの形によりこれら因子を総合し、臨床応用の可能な感受性判定法を確立することは今後の重要課題と考えられる。

第6章 結 語

以上著者は放射線感受性的一端を解明すべく今回子宮頸癌患者のDNA量、 ^3H -Thymidine標識率等に関し基礎的、臨床的検討を行ない以下の如き知見を得た。

すなわち動物実験において腫瘍細胞核内DNAおよび ^3H -Thymidineのとりこみに対する放射線の影響を観察した成績では、

1. DNAに関しては、非照射対照群に比し照射群では低いpl.を示し、非照射群にはみられないDNA高単位細胞の出現を認めた。

2. 稀釈過酸化水素水注入群では冷却群に比し低いpl.を示し、かつDNA高単位細胞の出現は軽度であった。

3. ^3H -Thymidine標識率に関しては、非照射群に比し照射群では明らかに低値を示した。

4. 稀釈過酸化水素水注入群では冷却群に比し ^3H -Thymidine標識率は低値を示す例が多くみられた。

これらの動物実験成績にもとずき、更に子宮頸癌患者における試験照射前後のDNA量および ^3H -Thymidine標識率と放射線感受性との関連性等につき検討し次の如き成績を得た。

1. 無処置頸癌ではそのpl.は2倍域あるいは4倍域を示す症例が多く、特に2倍域では高2倍域の症例が高率にみられた。その他3倍域、4倍域以上およびpl.の明らかでない症例が少数例認められた。

2. 臨床進行期および組織学的成熟度とpl.との間には一定の関連性は認められなかった。

3. 試験照射前pl.と肉眼的感受性との間には関連性は認められなかったが、組織学的には高倍数域に属

する症例では感受性良好例が多い傾向を認めた。

4. 試験照射後の pl. と肉眼的感受性との間には一定の関連性は認められなかったが、組織学的には照射後低倍教域を示す症例では感受性良好例が不良例に比し多い傾向がみられた。

5. 試験照射前後における pl. の変動と肉眼的感受性との間には pl. の低下例では感受性良好例が多く認められた。組織学的感受性との間にはある程度の関連があり、pl. の低下例では感受性良好例が、上昇例では不良例が多い傾向が認められた。

6. DNA 高単位細胞の出現の有無と感受性との間には一定の関連性は認められなかった。

7. ^3H -Thymidine とりこみに関しては例数が少ないため結論は出し得なかった。

8. 総合判定法の一段階として2~3の因子を総合して検討すると、感受性との間に各因子単独の場合より更に強い相関が得られる傾向がある。しかしこの点に関しては今後更に例数の増加をまって慎重に検討すべきと考えられた。

以上今回の成績からは現段階においてはDNAの面のみをもって直ちに子宮頸癌の放射線感受性を推測することは困難な場合が多く、その解明にはなお多くの問題点のあることを認めた。また特に肉眼的、組織学的所見、腫瘍内酸素分圧値、 ^{32}P 摂取率等の諸因子を含めた総合的判定法の検討が必要であると考えられた。

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、曾根原講師をはじめ教室各位に感謝致します。

また実験中御親切な御助言を戴きました本学第1解剖学教室永田助教授、名和学士に深謝致します。

本論文の要旨の一部は1967年3月第19回日産婦総会において発表した。

文 献

- 1) Atkin, N. B., et al. : Brit. J. Cancer, 13 : 773, 1959.
- 2) Brent, T. P. : Nature, 210 : 393, 1966.
- 3) Butler, J. A. V. : Rad. Res., 4 : 20, 1956.
- 4) Casperson, T., et al. : Cancer Res., 18 : 857, 1958.
- 5) 千須和美太郎 : 信州医誌, 15 : 905, 1966.
- 6) Graham : 57より引用
- 7) Graham, B. M. : Exptl. Cell Res. Suppl., 9 : 559, 1963.
- 8) Hagen, U., et al. : Strahlenther., 124 : 275,

1964.

- 9) Hagen, U., et al. : Strahlenther., 124 : 428, 1964.
- 10) Hagen, U., et al. : Strahlenther., 128 : 565, 1965.
- 11) Hertig, A. T., et al. : Am. J. Roentgenol., 57 : 48, 1962.
- 12) Hevesy : 松平寛通, 生化学講座, p636. より引用
- 13) 保倉 孟 : 信州医誌, 17 : 5, 1968. 掲載予定
- 14) 井合 勉 : 日婦誌, 36 : 1148, 1941.
- 15) 飯田昭平 : 信州医誌, 15 : 59, 1966.
- 16) Inui, N., et al. : GANN, 59 : 567, 1965.
- 17) Killander, D., et al. : Exptl. Cell Res., 27 : 63, 1962.
- 18) 木村哲夫 : 和歌山医学, 17 : 365, 1966.
- 19) 小林仁道, 他 : 第27回日本医学放射線学会抄録集 p. 36.
- 20) 古賀康八郎 : 子宮頸癌治療の基準設定に関する研究, 昭和40~42年度文部省研究報告集録
- 21) 古賀康八郎, 他 : 産婦の治療, 13 : 127, 1966.
- 22) 小島 修 : 日産婦誌, 13 : 575, 1961.
- 23) 小島吉雄 : 日本臨床, 19 : 2295, 1961.
- 24) 小山博記 : 大阪大学医学雑誌, 17 : 105, 1966.
- 25) Lajtha, L. G., et al. : Rad. Res., 8 : 1, 1958.
- 26) Leuchtenberger, C. et al. Am. J. Path., 30 : 65, 1954.
- 27) Loony, W. B., et al., : Rad Res., 240 : 312, 1965.
- 28) 牧野徳栄 : 日産婦誌, 3 : 93, 1951.
- 29) 丸山 清 : 信州医誌, 8 : 1495, 1959.
- 30) 松平寛通 : 放射線細胞生物学, 菅沢・他編, p.121 -137, 1968, 朝倉書店
- 31) 松平寛通 : 腫瘍生化学, 久留・他編, p. 620 -653, 1965, 朝倉書店
- 32) 松井兼吾 : 日医放会誌, 25 : 930, 1966.
- 33) 松浦役児 : 日産婦誌, 18, 1445, 1966.
- 34) 百瀬郁光 : 日医放会誌, 23 : 525, 1963.
- 35) 永田哲士 : 信州医誌, 15 : 148, 1966.
- 36) 永井春三 : 日本医事新報, 1537 : 27, 1935.
- 37) Naora, H. : Exptl. Cell Res., 8 : 259, 1953.
- 38) Painter, R. B., et al., : Rad. Res., 11 : 206, 1959.
- 39) Pelc, S. R., et al., : Rad. Res., 3 : 135, 1955.
- 40) Richards, B. M., et al. : Brit. J. Cancer, 13 : 788, 1955.
- 41) さくらオートラジオグラフ用感光材料使用説明

- 書, 小西六写真工業
- 42) 柴谷篤弘: 最新医学, 14: 565, 1959.
- 43) Stowell, R. E., : Cancer Res., 5: 169, 1945.
- 44) 田淵 昭: 産婦の実際, 3: 719, 1954.
- 45) 高橋良吉・他: 日医放会誌, 21: 456, 1961.
- 46) 武田 進: 新細胞学, p. 434-435, 妹尾・他編, 1966, 朝倉書店
- 47) Titus, L. J. et al.: Arch. Path., 79: 324, 1965.
- 48) 戸部龍夫・他: 日医放会誌, 23: 524, 1963.
- 49) 津屋 旭・他: 綜合臨床, 14: 62, 1960.
- 50) 津屋 旭・他: 日本臨床, 19: 1475, 1961.
- 51) 津屋 旭・他: 日医放会誌, 23: 526, 1963.
- 52) Upton, A. C., : Exptl. Rad. Res. Suppl., 9: 538, 1963.
- 53) Veenema, R. J., et al.: J. Urol., 90: 736, 1963.
- 54) Veenema, R. J., et al.: J. Urol., 93: 202, 1965.
- 55) Warren, S.: Am. J. Roentgenol., 45: 641, 1941.
- 56) 渡辺郁雄: 放射線細胞生物学, 菅原・他編, p. 282, 1968, 朝倉書店
- 57) 山田文夫: 第19回日産婦総会示説集, p. 246
- 58) 山田貞一: 信州医誌, 9: 148, 1960.
- 59) 山崎文男・他: ラジオアイソトープ講義と実習, p. 553-581, 丸善, 1966.
- 60) 吉沢康雄: 放射線医学, 江藤・他編, p. 548-562, 1959, 医学書院

(昭和43年11月15日 受付)