子宮頸癌放射線療法における時間因子の検討

第1篇 実 験 的 研 究

昭和42年11月22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)
古 田 孝 文

Studies on Time Factor in Radiotherapy for Cervical Cancer of the Uterus

Part 1. Experimental Study

Takafumi Furuta
Department of Obsterics and Gynecology,
Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director : Porf. S. Iwai)

第1章 緒 言

癌の放射線治療は最近非常に進歩したといわれているが，それは主として用いる器械，装置の性能による空間線量分布の改善であって，放射線療法の根本をなす生物学作用の方面例えば癌の放射線治癒機転，放射線感受性，時間因子の問題についての進歩は零といっても過言ではない。このうち時間的因子の問題については古くから多くの研究がなされているが，それらは結局，時間的因子を利用して如何に皮膚耐容量を増加して深部の癌病巣に大量を与えるかについてであったといえよう。

しかし今日の如く皮膚の障害を顧慮することなく深部に大量を照射することが可能となった段階ではこの時間的因子の問題は別の面から再検討されるべきであろう。

一定線量によって起る生物学的効果は線量の時間的分布によって著しく異なることが多く一般に一定線量を何日間かに分割して照射した場合の生物学的効果は同線量を一時大量照射した時の効果に比し小さい。逆に云えば一定の生物学的効果或いは癌死滅を得るための総線量は分割照射の場合の方が一時大量照射より多量を要することになる。これらの線量，分割，照射間隔，全照射期間等の関係を dose-time relationship と云い，1895年X線発見以来種々の研究がなされているが，癌治療における最も適切な dose-time relationship は未だ得られていない状態である。現在一般には全量一時照射法は用いられず分割照射法が用いられている。この理由は (1) 一時照射法は宿酔その他副作用が強い，(2) 分割或いは遷延照射により正常組織の耐容量と癌致死量との開きを大きくすることが出来るという二点にある。例えば扁平上皮癌の照射内に皮膚，腸管，骨等が共存する場合には，全照射期間をある程度長くした方が，これら正常組織の耐容線量と癌致死量との開きを大きくすることになって有利であるが，腺癌少なくとも乳癌や子宮の腺癌では治療期間の長期延長はかえって不利であるという。分割の程度については，正常組織と腫瘍組織における回復の速度の差如何が適正な分割の程度を左右する。即ち腫瘍組織の回復速度の速いものでは長期に亘る分割照射は不利であるが，正常組織の回復が早く始まり速く進行するときには適正な分割はますます効果的となるであろう。今日実用されている毎日の照射が，はたして妥当な方法であるか否かは疑問であり，この点に関し主として腫瘍の線感受性変動周期の検討より48時間間隔，或いは72時間間隔の方が照射効果大なりとの実験報告もあり，又周期的照射法が有効と主張するものもある。

著者は子宮頸癌放射線治療において今日一般に行なわれている連日照射法を検討し，より理想的な dose-time relationship に近づくことを目的として，まず基礎的実験を行った。実験Ⅰでは，蚕卵に全照射期間，分割回数，照射間隔を異なる条件とし，テレコバルト照射を行ない致死率及び孵化経過を比較検討し，実験Ⅱではマウス大腿筋内にエールリッヒ腹水癌を移植し結節型腫瘍とし，臨床になるべく近いような条件でテレコバルト局所照射を行ない腫瘍縮小率及び延命効果より時間因子の検討を行なった。実験Ⅲではエールリッヒ腹水癌担癌マウスに全身照射を行い，有糸核分裂係数の変動より主として照射間隔の検討を試みた。

第2章　実験 I

蚕卵テレコバルト照射による時間因子の検討。

著者はまず蚕卵に種々異なる条件下でテレコバルト照射を行い，その致死率及び孵化経過を比較検討し，全照射期間，分割回数，照射間隔等につき一般的考察を行った。同時に新しい試みとして断続照射についても検討を試みた。

第1節　実験材料並びに実験方法

第1項　実験材料

実験材料はできるだけ均一であり，且つ照射によって起る変化が簡単で，しかも数量的に表現し得るものが望ましい。又一度に多数扱えるという利点もあり著者は蚕卵を用いて，この孵化率及び致死率を放射線の生物学的効果判定の目標とした。蚕卵は松本市片倉蚕業研究所より譲渡された大平×長安 F_1 越年種を使用した。第一表に示す如く冷凍保存せる越年種は温度と湿度の調整により大体12日より孵化を開始し，3，4日間で終了する。生育過程においては外界からの発育阻害因子を出来るだけ排除して良好な発育を完了せしめるため，規定の温度，湿度を保つように留意し，毒物特に水銀ガス，たばこの煙，杉，檜などの新しい木材の香，ペンキ，コールタール，樟脳，ナフタリン等との接触をさけるように注意した。尚採光は孵化の斉否及び化生に影響するので1日18時間採光6時間暗所と一定にした。

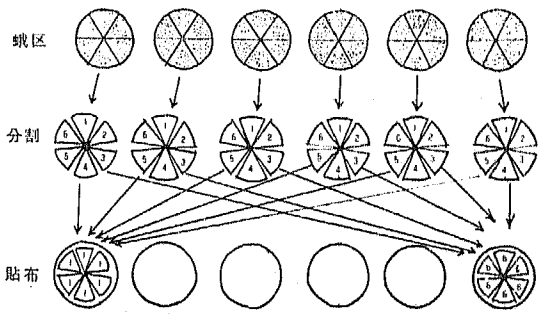
第1表　越年蚕種の催青標準表

日順	温度	湿度	乾湿差	胚子の発育程度
1日目	15°C			細長期直前
2日目	18°C	75%	2.5°	細長期
3日目	24°C	〃	〃	最長期となり突起を生じ始める
4日目	〃	〃	〃	突起発生し突起発達し始める
5日目	〃	〃	〃	突起発達し体軀短縮し始める
6日目	〃	〃	〃	体軀短縮し反転を始める
7日目	25°C	80%	2.0°	反転中～反転を終る
8日目	〃	〃	〃	消食管構成
9日目	〃	〃	〃	諸器管構成
10日目	〃	〃	〃	眼点を始める
11日目	〃	〃	〃	青み卵となる
12日目	〃	85%	1.5°	1～2割孵化する
13日目	〃	〃	〃	掃立

第2項　実験方法

1.　照射台作製

1蛾が産み落した蚕卵（1蛾区と呼ぶ）をそのまま用いると各蛾の個体差が現れるおそれがあるので，第1図の如く，例えば6照射台を必要とすれば，6蛾区を各6分割し，分割片を照射台紙上3～4 *cm* 直径円内に糊付けして照射台を作製した。尚分割に際してはなるべく卵数が等分されるよう，また損傷を生じないよう注意したほか，蚕卵貼布糊は小麦粉を水に溶かして用いた。実験に使用した1照射台の蚕卵数は略500卵である。



第1図　　照射台作製

2.　孵化卵及び致死卵の判定

生卵は粟粒大淡緑色を呈し孵化後は内容のない卵殻のみとなって萎縮し表面に裂口のある淡白色を呈するようになるが，死滅蚕卵は淡黄色の卵殻内に黒色の死滅胚子を満たした状態のままにとどまり，両者は明らかに鑑別される。孵化卵には赤，死滅卵には青インクで印をつけ計数を容易且つ確実にした。

3.　照射条件

本実験使用の ^{60}Co 装置は島津製 RT 10,000型遠隔照射装置で照射条件は S．S．D 50*cm*，照射野 10×10 cm^2，線量率 65.6 R/m，に統一した。尚線量率は，Siemens Universal Dosimeter を用い測定した。

第2節　予備実験

第1項　産卵後日数と線感受性

蚕卵はその発育過程により放射線感受性が異なるか否か，第1日卵より第7日卵について1500R及び2000Rを夫々1回照射しこれを検討した。

1.　実験方法

蚕卵は1500R照射群，2000R照射群夫々について，10蛾区8分割により8照射台を作製，上記照射条件によりテレコバルト照射を行い致死効果を観察した。

2.　実験結果

実験結果は第2表の如くで，第1日卵，第2日卵にやや致死率の高い傾向が認められるが著明な差はない。

第2表 産卵後日数と放射線感受性（致死率）

照射量＼産卵後日数	1日卵	2日卵	3日卵	4日卵	5日卵	6日卵	7日卵	対照
1500 R 群	24/666 3.6%	23/653 3.5	13/704 1.8	21/789 2.6	13/675 1.9	18/764 2.4	17/699 2.4	7/741 0.94
2000 R 群	22/743 3.0%	29/760 3.8	22/804 2.6	19/715 2.7	21/717 2.9	24/820 2.9	13/739 1.8	5/733 0.68

第3表 第2日卵の照射線量と致死率

照射量	1500R	2000	2500	3000	3500	4000	4500	5000	5500	6000	7000	8000	対照
致死率%	23/653 3.5	29/760 3.8	30/502 5.9	52/494 10.5	114/465 24.5	206/465 44.3	385/503 76.5	534/587 90.9	404/425 95.0	430/432 99.5	480/480 100	506/506 100	3/421 0.7

テレコバルト SSD 50cm, $10\times10cm^2$, 65.6R/m

第2項 1回照射線量と蚕卵致死率

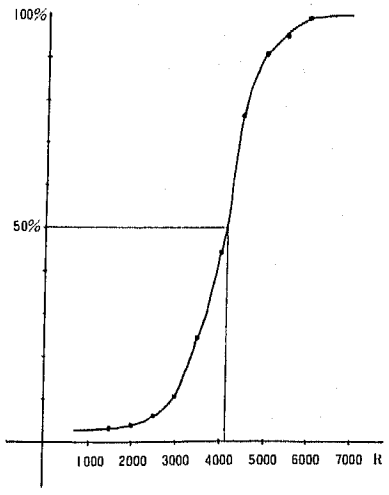
本実験に用いる線量を決定するために，第2日卵に1500～8000Rを照射し1回照射線量と蚕卵致死率との関係を検討した。

1. 実験方法

第2日卵を用いて，13蛾区13分割により13照射台を作製し，前述の照射条件にて，1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 7000, 8000Rを照射し致死率を調べた。

2. 実験結果

結果は第3表の如くで，これを図示すると第2図の如くの Sigmoid の線量致死率曲線を示した。これより第2日卵の50%致死線量は4200R前後，100%致死線量は6500～7000Rとみられる。



第2図 第2日卵線量致死率

第3項 小括

以上予備実験を小括すると次の如くである。

(1) 産卵後日数1～7日の蚕卵に於ては，日数による線感受性に著明な差は認められず，従って本実験に於ては，全照射期間は7日間前後として，この間の種々分割照射により時間因子の検討を行うこととした。

(2) 第2日卵に於て，1回照射線量と蚕卵致死率との関係を調べたところ，50%致死線量は4200R前後，100%致死線量は6500～7000Rであり，これより本実験では3500～9000Rの範囲の照射線量にて検討することとした。

第3節 本実験

第1項 実験材料並びに実験方法

1. 実験材料

予備実験と同様に大平×長安 F_1 越年種を用い12蛾区12分割により12照射台を作製し，これを1組として同様操作にて合計7組（84照射台）を準備した。

2. 照射条件

^{60}Co 遠隔照射装置 RT-10000 型を用い，照射条件はSSD50cm，照射野$10\times10cm^2$，線量率65.6R/mと一定にし，高さ20cmのボール箱上に照射台4台をなるべく近接して並べ照射台に垂直に照射を行った。

3. 照射群

照射群は第4表に示す如く，1時大量照射群，2分割 daily，2分割 2 days，2分割 4 days，4分割 daily，4分割2 days，8分割 daily，断続照射法にて，1時大量照射，4分割 daily，4分割2 days，8分割 daily，合計11群の照射群とした。各照射群に於て，7ケの照射台を準備し，夫々に3500, 4000, 4500, 5000, 6000, 7000, 9000Rを照射した。断続照射は試みに2分間照射，2分間休止の繰り返しとした。

第4表　基礎実験 I

No.	照射方法	全照射期間
1	一時大量照射 (65.6R/m)	1日
2	2分割 daily	2日
3	2分割 2days	4日
4	2分割 4days	8日
5	4分割 daily	4日
6	4分割 2days	8日
7	8分割 daily	8日
8	断続照射 一時大量照射 (2分照射 2分休止)	1日
9	断続照射 4分割 daily (〃 〃)	4日
10	断続照射 4分割 2days (〃 〃)	8日
11	断続照射 8分割 daily (〃 〃)	8日
12	対照（非照射）	

3500～9000R

第2項　実験結果

実験結果を一括表示すると第5表の如くである。これを分割回数，照射間隔，全照射期間，等から比較検討した。断続照射については非断続のものと致死率及び孵化経過より比較した。

1.　2分割照射

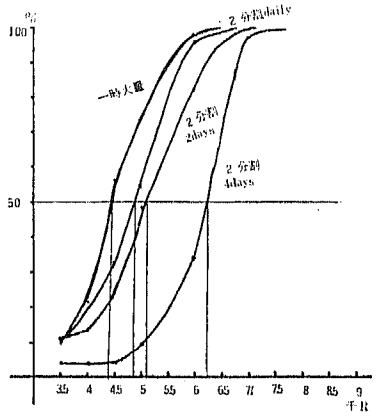
先ず2分割照射についてみると，第3図の如く，照射間隔の長いもの従って全照射期間が長くなるほど致死効果は弱まる。これを50%致死線量より比較すると

- 1時照射　4460R (100)
- 2分割 daily　4900R (110)
- 2分割 2 days　5100R (114)
- 2分割 4 days　6200R (139)

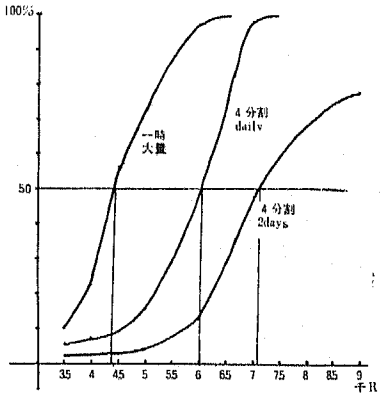
となる。

2.　4分割照射

4分割照射についても第4図の如く，分割数が同一ならば照射間隔の長い程，致死効果は弱まる。



第3図　2分割照射



第4図　4分割照射

これを50%致死線量で比較すると次の如くとなる。

1時照射　4460R (100)
4分割 daily　6150R (138)
4分割 2 days　7100R (159)

第5表　種々照射法と蚕卵致死率

No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
照射法 / R	一時大量	2分割 daily	2分割 2days	2分割 4days	4分割 daily	4分割 2days	8分割 daily	一時大量断続	4分割 daily 〃	4分割 2 days 〃	8分割 daily 〃	対照
3500	10.1	9.4	12.1	4.5	5.7	3.1	4.0	8.9	5.0	2.8	3.3	1.3
4000	22.3	23.8	13.5	4.4	7.9	2.4	2.7	21.7	5.3	3.6	5.2	1.6
4500	56.6	32.5	29.2	4.6	6.9	3.1	3.1	37.9	7.0	3.9	4.3	0.7
5000	72.9	54.5	49.8	9.6	13.1	4.0	2.2	54.3	10.9	3.6	2.0	2.0
6000	97.4	96.2	82.5	34.2	48.4	12.8	4.0	87.5	44.5	8.6	2.6	3.1
7000	100.0	100.0	100.0	96.1	97.0	47.8	8.0	100.0	95.0	39.6	4.9	1.9
9000	100.0	100.0	100.0	96.2	100.0	77.4	23.3	100.0	100.0	75.0	20.4	1.9

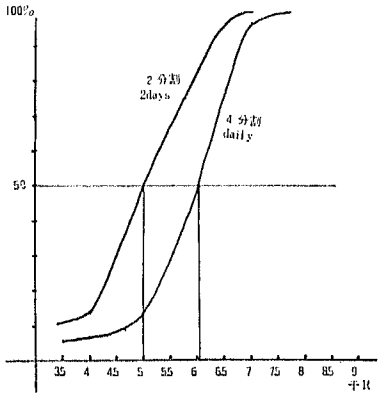
テレコバルト　SSD 50cm　10×10cm^2　65.6R/m

3. 全照射期間，4日間

次に全照射期間が同一のものを比較してみると，第5図の如く，全照射期間4日のものでは分割回数が多くなるほど致死効果は弱い。

50%致死線量で比較すると

1時照射	4460R (100)
2分割 2 days	5100R (114)
4分割 daily	6150R (138)



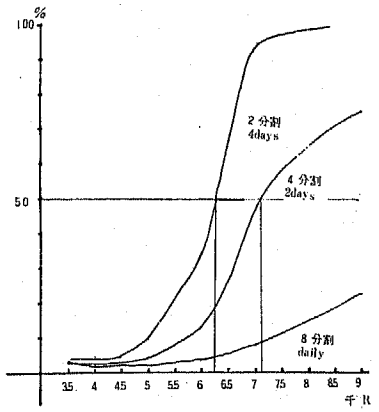
第5図　全照射期間，4日間

4. 全照射期間，8日間

照射期間8日間のものについても第6図の如く同様の結果が得られた。50%致死線量では

1時照射	4460R (100)
2分割 4 days	6200R (139)
4分割 2 days	7100R (159)

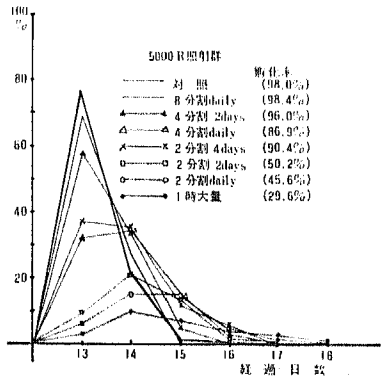
尚8分割 daily よりみると，今回用いた越年種産卵では，1回1000R以下では著明な致死効果を示さないようである。



第6図　全照射期間，8日間

5. 孵化経過

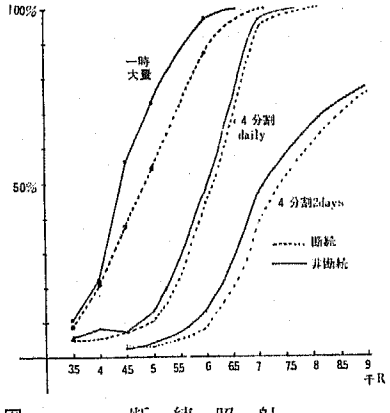
次に照射線量5000Rについて，孵化経過より各照射群の生物学的効果を比較すると，第7図の如くである。対照（非照射群）は，13日目にピークがありこの時約80%孵化し，前後3日間で殆んど大部分が孵化を完了している。照射効果の弱いものほどこの対照に近い曲線を示し，照射効果の強いものほど孵化経過はまばらとなり，経過日数も長びいてくる。その傾向は大体孵化率と一致している。



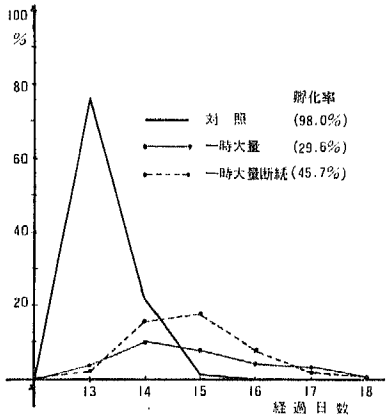
第7図　孵化経過

6. 断続照射

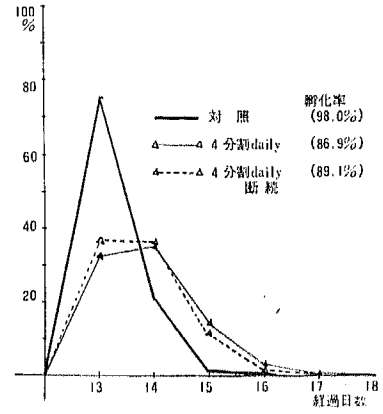
断続照射と非断続照射を比較してみると，第8図の如く断続照射は一時大量，4分割 daily，4分割 2 days，いづれについても照射効果は軽度であるが減弱するという結果が得られた。これは2分間の休止時間に意義があるのか，或いは1回の射照時間が非断続に比し2倍に延長されたためなのか不明であるが今後実験腫瘍について検討してみたい。



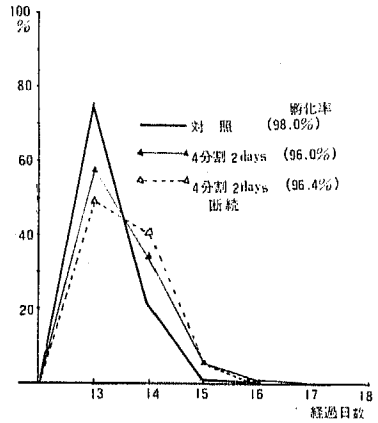
第8図　断続照射



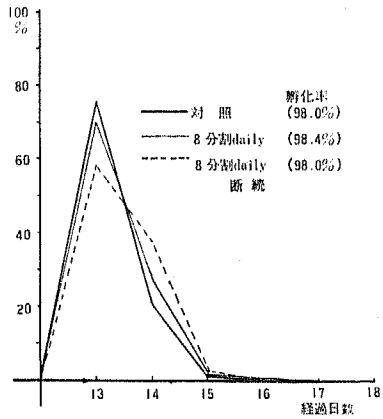
第9図　孵化経過　5000R照射群



第10図　孵化経過　5000R照射群



第11図　孵化経過　5000R照射群



第12図　孵化経過　5000R照射群

次に断続照射と非断続照射の孵化経過を照射線量5000Rについて比較してみると，第9図，第10図，第11図，第12図の如く前者にやや孵化経過の延長がみられるが著明な差は認められなかった。

次に断続照射各群の孵化経過を照射線量5000Rについて比較してみると，第13図の如くやはり照射効果の強いもの程孵化経過はばらつき，長びいてくる傾向を示している。

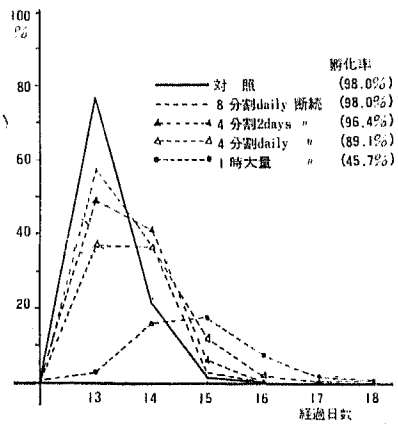
又孵化率からは差の認められなかった対照と8分割daily との間に孵化経過からは照射効果の差がみられた。

第3項　小　括

本実験の成績を小括すると次の如くである。

(1) 太平×長安 F_1 越年種蚕卵のテレコバルト1時照射の LD_{50} は約4200R，LD_{100} は6500～7000Rであった。

(2) 種々の分割回数，照射間隔，全照射期間の組合



第13図　孵化経過　5000R照射群

せで蚕卵にテレコバルト照射を行って，その致死率及び孵化経過より照射効果を比較検討した結果，同じ分割回数ならば照射間隔の長いほど致死効果は減弱し孵化経過が長びくことが判った。

(3) 同様に全照射期間が同一ならば，分割回数の多い程致死効果は減弱し，孵化経過は長びく傾向を示した。

(4) 断続照射を２分間照射，２分間休止の繰り返しで行ってみたが，非断続照射に比し軽度ながら致死効果の減弱を認めた。

第3章　実　験 II

マウスエールリッヒ結節癌のテレコバルト照射による時間因子の検討。

悪性腫瘍の放射線治療に於て重要なことは，まず第１に病巣が正確に照射され，且つ周囲健常組織の障害をなるべく少くするような空間的線量分布を得ることである。次に最近特に注目されつつあるのが時間的線量配分の問題である。この問題は以前から種々の研究がなされているが臨床上に応用出来る基礎的研究はいまだ充分とはいえない。

今日一般に広く行なわれている治療法は週５～６回の連日分割照射法であるが，この連日照射に対して批判的な立場から数多くの実験がなされ，実験者により48時間々隔，或いは72時間々隔の方が連日照射より治療効果大なりと述べ，又ある者は周期的照射が有効と主張している。しかしながら動物実験から即臨床応用えと直行出来ない種々因子が介在し臨床応用の結果を報告しているものはまだ数少ない。著者は実験Ⅰに於ては，正常組織とみなされる蚕卵に時間的線量的に種々異る条件の下でテレコバルト照射を行い，その致死率，及び孵化経過より一般的な検討を行なったが，今回は実験腫瘍を用いて，現在の連日照射より有効な照射法があるのか否か，又あるとすればこの臨床応用が可能か否か究明することを目的として，時間因子（特に間隔因子）の検討を行った。

第１節　実験材料並びに実験方法

第１項　実験材料

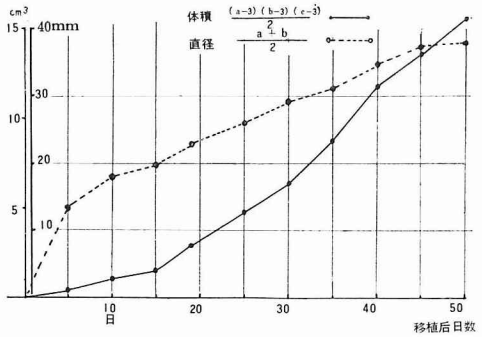
実験腫瘍としてはある程度放射線感受性があり且つ移植後生存日数が比較的長く転移も少ないエールリッヒ腹水癌を用い，これをマウス大腿部筋肉内結節型として用いた。

1.　実験動物

ＩＣＲ-ＪＣＬ系近交系雌性マウス，４～６週令，体重20グラム前後のものを用いた。飼育には，実験動物中央研究所製固型飼料と水道水を用いた。

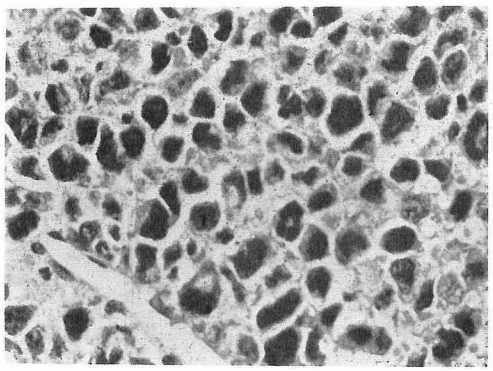
2.　実験腫瘍

実験腫瘍は東京実験動物中央研究所より譲渡されたエールリッヒ腹水癌ＩＣＲ－ＪＣＬ系141代を継代移植して用いた。この腹水型による生存日数は平均２～３週間である。移植は腹腔内移植後７目の腹水を採取し，これを生理食塩水にて２倍稀釈し，この稀釈液0.2mlをマウス右大腿部筋肉内にツベルクリン注射器で移植した。移植率は200匹中184匹，92%であり，このうち腫瘍の大きさの略等しいもの84匹を撰択して実験に供した。腫瘍発育は第14図の如くで腫瘍直径２cm前後に発育したところ（移植後10日目）で照射を開始した。

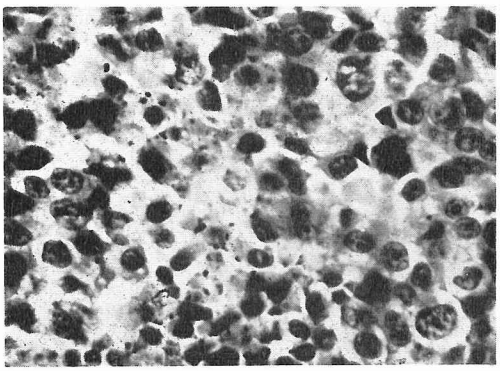


第14図　腫瘍発育曲線（対照群）

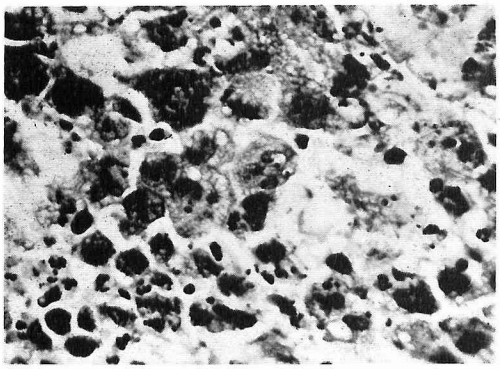
次に予備実験として，腫瘍の放射線感受性を組織学的変化より調べてみると，第15～18図は400Ｒ１回照



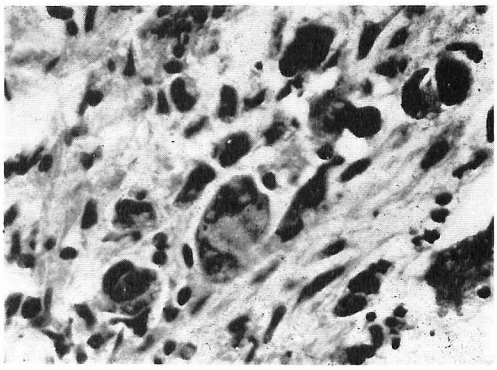
第15図　照射前（×400）



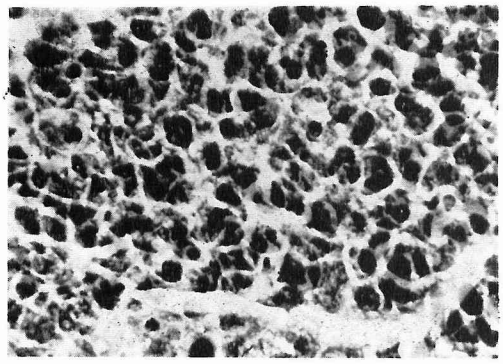
第16図　400Ｒ照射，１日後（×400）



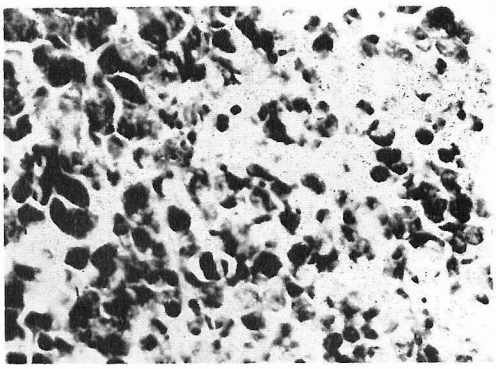
第17図　400R × 4回，1日後　(×400)



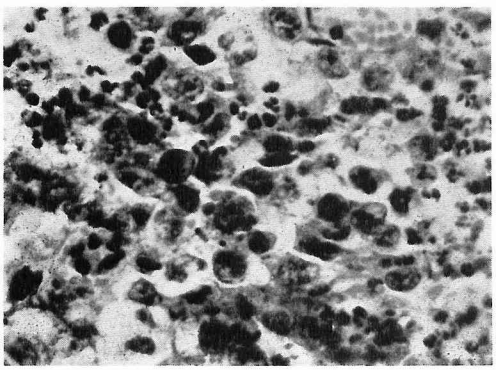
第18図　400R × 4回，5日後　(×400)



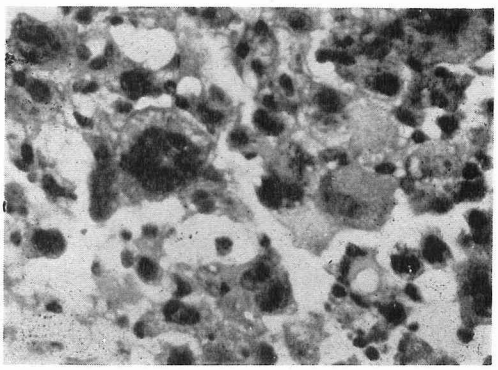
第19図　照　射　前　(×400)



第20図　600R 照 射，1日 後　(×400)



第21図　600R × 4回，1日後　(×400)



第22図　600R × 4回，5日後　(×400)

射1日後，400R 連日4日間照射1日後と5日後の組織所見で，かなり強い照射変化が認められ，感受性の良い実験腫瘍といえる。

第19～22図は，照射線量を増加し，600R照射1日後，600R 連日4日間照射1日後，5日後の組織所見を照射前と比較したものである。2400R照射後の変化はかなり高度で崩壊，壊死細胞を相当認めるが尚 viable cell の残存があり，これより本実験の総線量を一応4,800Rと決めた。

第2項　実験方法

1.　照射群

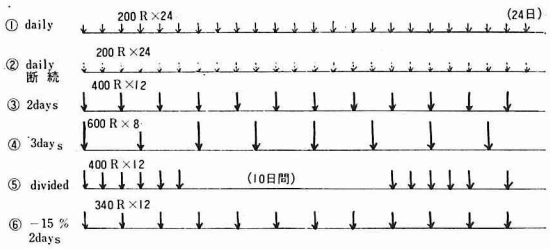
照射群は第23図の如くである。

i）　全照射期間は24日間に統一。

ii）　総線量4800R。

iii）　照射間隔　(1)24時間　(2)24時間断続　(3)48時間　(4)72時間　(5)周期的分配　(6)48時間（－15％線量群）　(7)対照（担癌非照射）

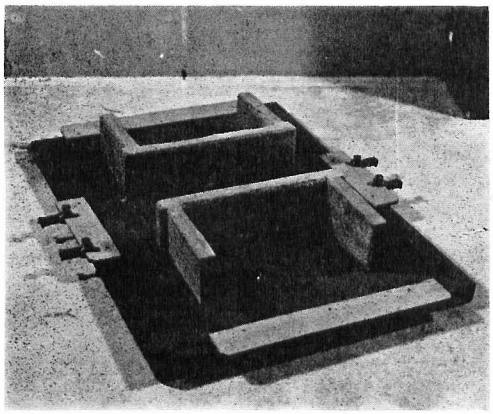
iv) 実験動物数 1群12匹，合計7群，84匹。



第23図 照射群（総線量4800R，全照射期間24日間）

2. 照射法

第24図の如き1回6匹づつ照射を行えるような固定台を作製した。6個の穴よりマウス右脚のみ露出固定し他の体部分は厚さ10cmの鉛板にて遮蔽し，テレコバルト固定照射を行った。遮蔽部分の被爆線量は Siemens Universal Dosimeter を用い実測した結果約 $^1/_{110}$ であり計算値と略一致した。照射装置は島津 ST－600 型 ^{60}Co 遠隔固定照射装置を用いた。照射条件は線源腫瘍腹面間距離50cm，照射野15×15cm^2，線量率23.0 R/m に一定した。



第24図 固定照射台

3. 観察事項

腫瘍縮小度，延命効果，体重変化について，照射前，照射開始後4～5日毎に観察記録した。

腫瘍体積の算出は Banzer の式

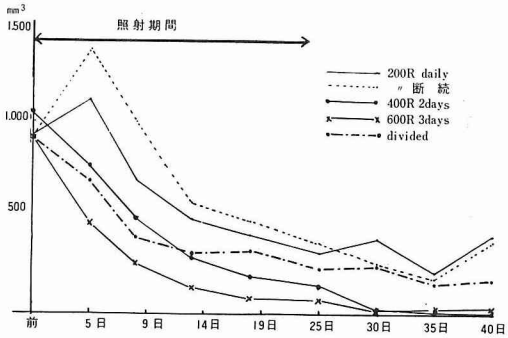
$$\frac{(\text{長径}-3)(\text{短径}-3)(\text{高さ}-3)}{2}$$

によった。

第2節 実験結果

第1項 腫瘍体積変化

腫瘍体積変化を一括表示すると第6表の如くであり，第25図はこれを図示したものである。



第25図 腫瘍体積変化(1)

腫瘍縮小効果の最も著明なのは3群400R 2 days と，4群600R 3 days であり，特に600R 3 days は前半期に於て縮小傾向が著明であったが，照射後7日目頃よりこの二者に大差は認められなかった。

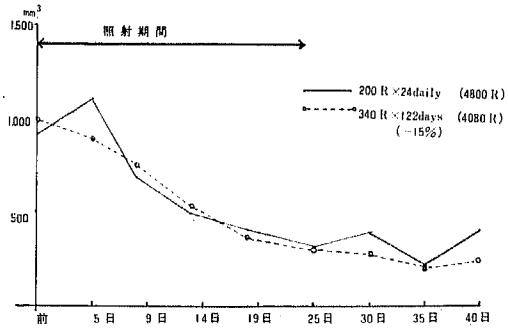
次に1群200R daily と，2群200R daily 断続を比較してみると，断続照射の方が前半では縮小効果はやや劣り後半では優っているが，最終的には殆んど差は認められなかった。

5群周期的分配群は明らかに200R daily，200 R daily 断続よりも縮小効果は大であるが，400R 2 days，600R 3 days よりは劣っていた。

次に第26図に200R daily と，－15%線量48時間間隔照射群（総線量4080R）とを比較してみると両者に

第6表 腫瘍体積変化

照射群＼計測日	照射前	照射5日	9日	14日	19日	25日	30日	35日	40日
①200R daily	919mm³	1103	688	490	405	315	393	219	409
②200R daily 断続	906	1356	989	572	478	368	257	184	381
③400R 2days	1037	762	492	286	197	148	25.9	3.3	2.3
④600R 3days	919	462	262	145	87	77	25.6	6.1	11.7
⑤divided	905	680	393	300	313	232	250	152	179
⑥－15%, 2days(340R)	992	891	754	537	368	304	292	210	256
⑦対照群	1015	1469	2865	4743	6363	8660	11802	14656	15596

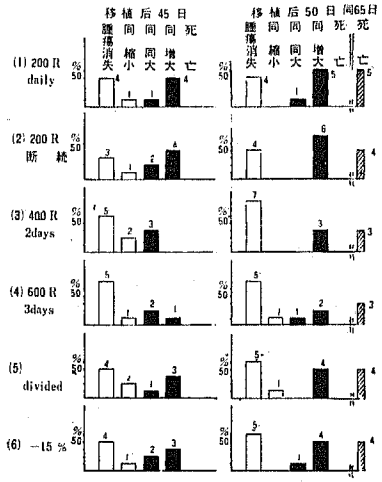


第26図　腫瘍体積変化(2)

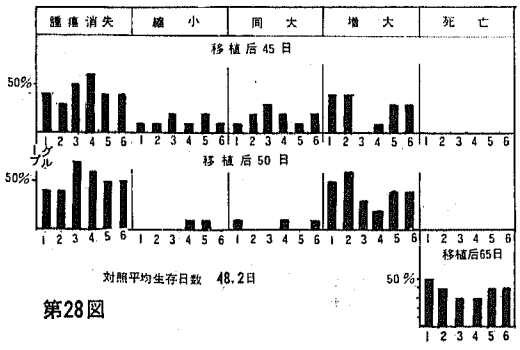
著明な差はなく略同程度の照射効果を示すものと思われた。

第2項　腫瘍消失及び延命効果

各群において，個々の症例につき腫瘍の消失，縮小，増大の情況及び死亡率について検討したものが，第27，28図である。尚対照群の移植後平均生存日数は48.2日であった。



第27図



第28図

1群，200R daily

移植後45日目（照射終了後11日目）では腫瘍消失乃至縮小が50%，不変乃至増大が50%であり，更に日数がたつと増大するものがやや増えてきている。移植後65日目の死亡率は50%と他に比べて多い。

2群，200R daily，断続照射

1群と略同様の傾向を示しており65日目の死亡率は40%であった。

3群，400R 2 days

前二者に比し腫瘍縮小消失例が70%と多くなり，増大例は30%と少いが結局この増大例は死亡している。

4群，600R 3 days

腫瘍縮小消失例は60%と3群について多く死亡率は30%であった。

5群，周期的分配群

腫瘍縮小消失例60%，増大例40%，死亡率40%と前者2に次ぐ成績を示している。

6群，−15%線量，48時間間隔

1群2群よりやや良好な成績を示している。第27図は同じことを別図に表わしたものであるが，腫瘍消失例は3群4群に多く，増大例は1群2群に多い。

延命効果についてみると対照群の移植後平均生存日数48.2に対し，照射群は全例共55日迄生存しており明らかに著明な延命効果が認められた。65日目の死亡率は図の如く3群，4群が低い値を示している。

第3項　体重変化

放射線の全身に及す障害或いは癌治癒による全身状態の改善等を総合的に表現するものとして体重変化を検討した。第7表，第29図に示す如く各照射群の間に著明な差はみられなかった。個々の症例について観察してみると，マウスのような小動物では体重に対し腫瘍の重さの占める割合が大きく，腫瘍の増大縮小が直接体重変化に大きく影響するので，全身状態の1つの示標としてこれを用いることは適切でないように思われた。

第3節　小括

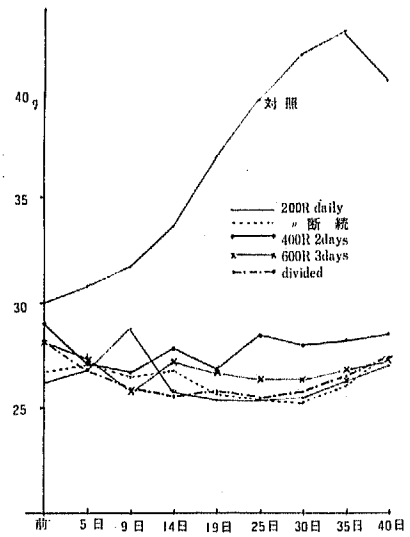
(1) 実験腫瘍はエールリッヒ腹水癌を，ICR-JCL系マウス大腿部筋肉内へ移植し結節型として用いた。移植率は約90%で皮下に移植した場合より移植率腫瘍発育率共に良好であった。

(2) この腫瘍に対し，総線量4800R，全照射期間24日間と一定の条件で，6種の異る時間的配分でテレコバルト局所照射を行ったところ腫瘍縮小度，生存率ともに48時間間隔照射及び72時間間隔照射のものが良好な成績を示した。

(3) Mayo clinic で臨床的に良好な成績をあげてい

第7表　体　重　変　化

照射群＼計測日	照射前	照射5日	9日	14日	19日	25日	30日	35日	40日
①200R daily	26.2	26.8	28.8	25.8	25.4	25.4	25.5	26.3	27.0
②200R daily 断続	26.7	27.0	26.5	25.9	25.7	25.4	25.3	26.2	27.6
③400R 2days	29.0	27.1	26.7	27.9	26.9	28.5	28.0	28.2	28.5
④600R 3days	28.1	27.1	25.8	27.2	26.8	26.4	26.3	26.8	27.4
⑤divided	28.2	26.8	25.9	25.6	25.8	25.4	25.8	26.5	27.4
⑥−15%, 2days(340R)	28.1	27.5	27.1	26.2	26.0	26.5	27.2	27.8	27.4
⑦対照群	30.0	30.8	31.7	33.6	36.9	39.6	41.8	42.9	40.5



第29図　体　重　変　化

る周期的照射法を休止期間10日間として行ってみたところ，48時間間隔，72時間間隔照射群に次ぐ成績を得た。

(4) 今回行った200R連日照射群と200R連日断続照射（2分間照射，2分間休止）との間には著明な差は認められなかったが，実験動物数をもっと増やして断続条件を適切とすれば差異が生ずるのではないかと思われる。特に線量率が非常に高い場合断続的照射の意義がでてくるのではないかと推測され今後の研究としたい。

(5) 48時間間隔とした場合，連日照射と略同程度の皮膚反応を生ずる線量といわれる−15%線量を用いた(6)群（48時間間隔，−15%線量）について検討した結果連日照射と略等しい腫瘍縮小率と生存率を得た。

(6) 各群の体重変化には著明な差は認められなかった。

以上本実験では連日照射より48～72時間間隔照射のものが良好な成績を示した。

第4章　実　験 III

エールリッヒ腹水癌テレコバルト照射後の核分裂係数の推移よりみた時間因子の検討。

実験者及び細胞の種類によって異るが，一般に細胞周期のうち，核分裂の時期及びDNA合成の初期に放射線感受性の高い時期があるという。従って照射後の核分裂係数の推移は，従来から放射線の効果或いは放射線感受性を現わす一つの示標として数多くの実験に用いられている。核分裂係数が照射後急速に減少し，一定期間後再び増加してくる事は周知の事実であり，この分裂抑制の程度及び回復時間も線量に平行することは明らかである。

著者は実験Ⅱに於て，結節型移植癌に種々異る条件で照射を行い，その腫瘍縮小度と延命効果を比較検討し，48時間～72時間間隔で照射したものが成績良好であることを認めた。今回は，マウスエールリッヒ腹水癌に線量的，時間的に種々異る条件でテレコバルト全身照射を行い，核分裂係数の推移を比較検討し，時間因子特に1回線量と照射間隔について研究した。

第1節　実験材料並びに実験方法

第1項　実験材料

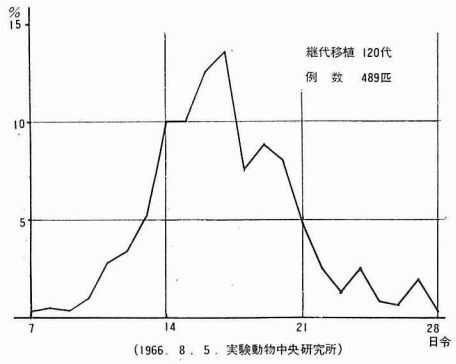
1.　実験動物

ICR-JCL系近交系雌性マウス，4～6週令，体重20グラム前後のものを用いた。飼育には実験動物中央研究所製固型飼料と水道水を用いた。

2.　実験腫瘍及び移植法

実験腫瘍は実験動物中央研究所より譲渡されたエールリッヒ腹水癌ICR-JCL系141代を継代移植して用いた。この腹水型の生存日数は第30図に示す如く平均2～3週間である。

移植法は，移植後1週間目の腹水を原液として，これを0.1ccに対して生理的食塩水0.9ccを注射器及び試験管にて攪拌したものを10倍稀釈液とし，これを健康マウスに0.25cc移植した。この腹水型移植率は100%であった。



第30図　ICR-JCL エールリッヒ腹水癌移植による生存日数

第２項　実験方法

1.　照射群

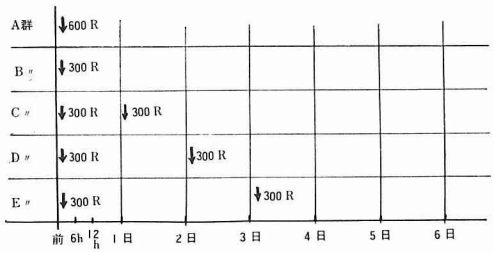
照射群は(A)600Ｒ１回照射，(B)300Ｒ１回照射，(C)300Ｒ２回照射24時間間隔，(D)300Ｒ２回照射48時間間隔，(E)300Ｒ２回照射72時間間隔，(F)対照（担癌非照射）の６群とし，各群10匹づつ合計60匹について実験した。

2.　照射法

移植後７日目より照射を開始した。硬質ビニール容器に一度に５匹づつ収容しテレコバルト全身照射を行った。照射装置は島津ＳＴ-600型 ^{60}Co 遠隔固定照射装置を用い，照射条件は線源マウス腹壁間距離50cm，照射野15×15cm^2，線量率23.0Ｒ/mに一定した。

3.　腹水採取及び核分裂係数算定

腹水採取は第31図の如く照射前，照射後６時間，12時間，24時間，２日目，３日目，……６日目に，毛細ピペットにて腹壁穿刺採取，型通りギムザ染色を行い塗沫標本を作製した。



第31図　照射及び腹水採取時期

核分裂係数の算定は，腫瘍細胞1,000個中の有糸核分裂数を求め，各群10匹の平均値をだしたが，中に塗沫標本不良のため１群６～８匹となった場合もある。尚核分裂細胞はその時期により，前期，中期，後期～末期に分類して数えた。又異常核分裂像を示すものはこれを別個に数え，同時に変性壊死細胞も千分率で算定した。

第２節　実験結果

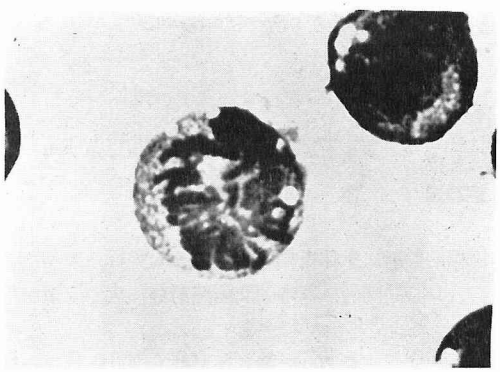
第１項　腹水性状及び形態学的変化

300Ｒ，600Ｒ１回照射群についてその腹水性状の変化を観察するに，かなりの照射例に12～24時間後より腹水の透明化が認められたが腹水採取が困難となるほどの腹水の減少は認められなかった。300Ｒ群と600Ｒ群を比較すると，600Ｒ群の方が腹水透明化が強いように思われた。尚この腹水の肉眼的性状は３～４日目には再び照射前の状態に復帰するものが多かった。

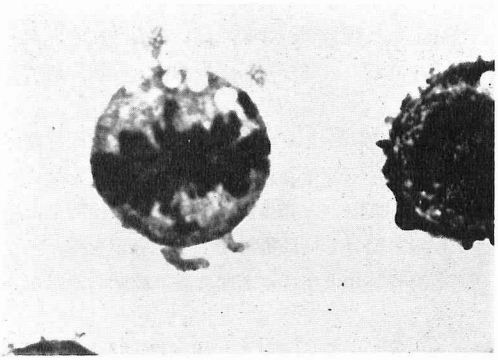
次に組織学的変化をみるに，対照群に於る有糸核分裂細胞は全期間を通じて多少の増減はあるが略一定の値を示している。第32～35図は核分裂前期，中期，後期像，及び異常核分裂像を示すものである。

照射後核分裂係数は急激に減少し，大体24～48時間で回復する。

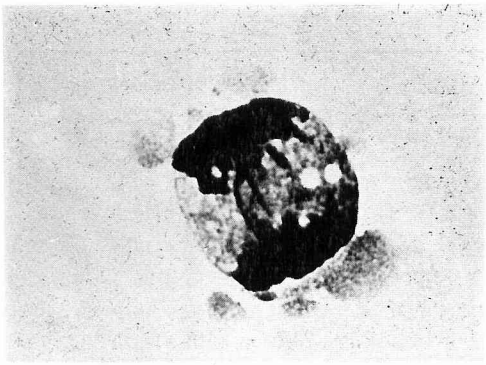
照射によって起る細胞学的変化としては第36～39図の如く，まず核及び胞体の腫脹膨化，空胞形成を認



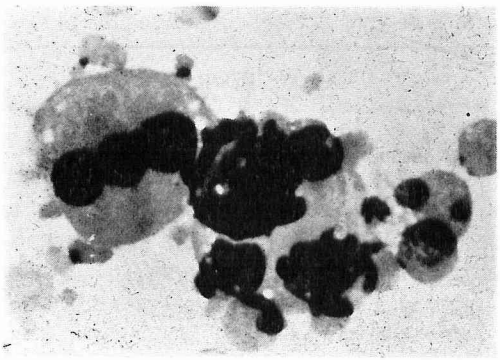
第32図　エールリッヒ腹水癌，核分裂前期　(×1350)



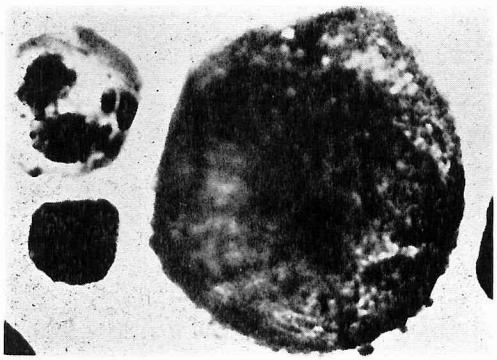
第33図　核分裂中期　(×1350)



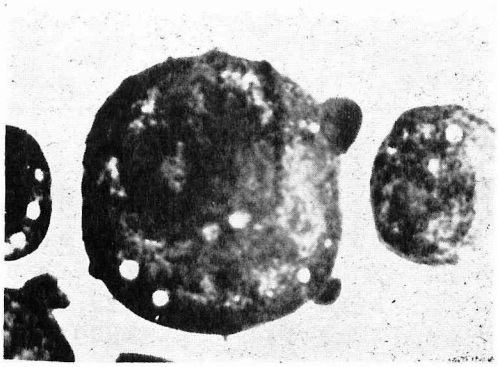
第34図 核分裂后期～末期 (×1350)



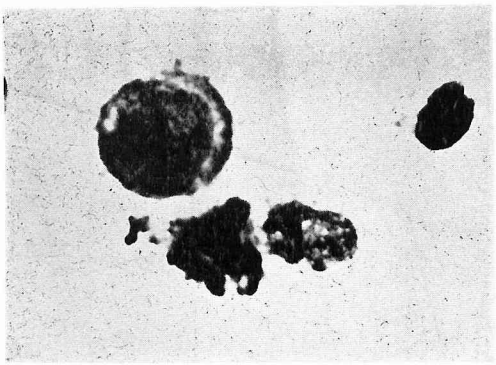
第35図 異常核分裂 (×1350)



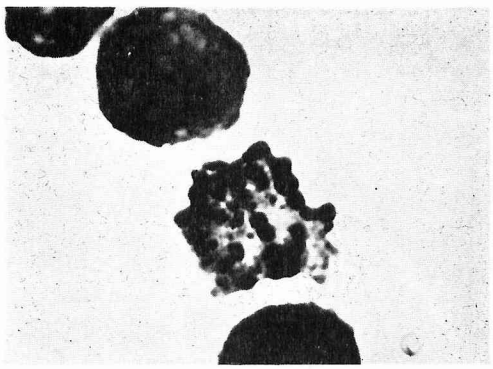
第36図 核及び胞体の腫脹膨化 (×1350)



第37図 空胞変性 (×1350)



第38図 核濃縮及び細胞崩壊 (×1350)



第39図 核及び細胞崩壊 (×1350)

め，ついで胞体エオヂン濃染，核濃縮，核及び細胞の崩壊像を認めるに至る。

第2項 核分裂係数及び変性細胞の推移

各照射群及び対照群の経時的，経日的核分裂係数推移及び変性細胞の推移を千分率にて一括表示したのが第8，9表である。

これを各群についてグラフに表わし検討してみると，

1. A群，600R 1回照射

照射後核分裂係数は急速に減少し，6時間後の値は殆んど0に近い値を示す。その後再び次第に増加し，24時間後に照射前の略半分まで回復し，48時間後には照射前を50%上まわる rebound を示し，ついで再び徐々に減少し3日目には略照射前の値にもどりその後は対照より少し下まわった値で平行線を示す傾向がみられた。

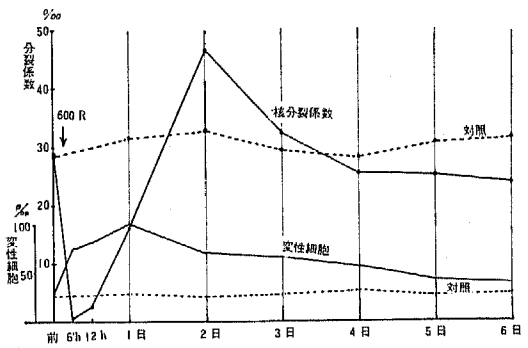
変性細胞は照射後6時間ですでに増加が認められ24時間で最高値を示しその後徐々に減少した。

第 8 表　　実　　験　　結　　果　（1）

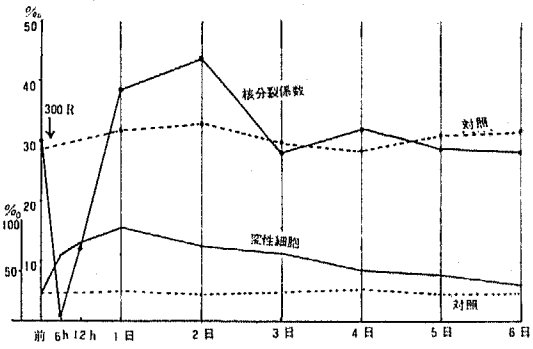
照射群 / 細胞分類 / 時期	A 群 (600R)						B 群 (300R)						C 群 (300R×2)					
	前	中	後	計	異	変	前	中	後	計	異	変	前	中	後	計	異	変
前	7.7	6.8	14.1	28.7	3.7	29.8	7.5	7.5	15.0	30.0	13.0	26.0	8.4	7.8	13.4	29.5	7.5	28.1
6時間後	0	0	0.6	0.6	2.4	75.2	0.2	0.1	0.7	1.0	5.4	65.2	0.5	1.0	0.5	2.0	7.0	60.0
12時間後	0.3	0.8	1.6	2.6	3.8	81.2	3.8	2.0	6.2	12.0	2.6	74.0	3.6	3.2	7.4	14.4	3.8	72.0
24時間後	8.7	7.3	8.7	17.6	5.3	110.0	12.7	9.6	17.4	38.7	7.6	92.4	12.4	8.6	15.4	36.4	7.4	90.2
2日後	14.3	13.1	19.0	46.4	6.1	89.1	13.9	10.4	19.4	43.6	6.0	73.0	16.0	16.3	16.6	48.9	3.3	100.0
3日後	9.6	8.5	14.1	32.2	8.2	68.0	8.0	8.4	12.6	27.8	9.0	67.2	6.3	5.8	10.8	23.0	9.2	73.6
4日後	6.6	5.6	13.3	25.3	9.6	57.7	8.2	7.6	15.8	31.6	10.1	50.7	10.9	8.8	9.5	29.2	7.2	50.4
5日後	7.7	7.8	9.7	25.2	8.8	43.2	6.8	8.5	13.2	28.5	8.7	47.0	9.0	7.3	11.0	27.3	5.6	54.8
6日後	6.5	7.1	10.3	23.9	8.2	40.4	7.0	8.4	13.0	28.4	9.6	38.3	8.7	7.0	11.3	27.0	6.7	41.0

第 9 表　　実　　験　　結　　果　（2）

照射群 / 細胞分類 / 時期	D 群 (300R×2)						E 群 (300R×2)						対　照　群					
	前	中	後	計	異	変	前	中	後	計	異	変	前	中	後	計	異	変
前	12.0	10.0	11.0	33.0	8.7	28.7	9.0	7.8	15.4	32.2	9.8	27.0	9.5	5.8	13.3	28.5	6.3	26.0
6時間後	1.5	1.0	0.5	3.0	6.0	62.5	1.0	0.5	1.0	2.5	5.0	67.0						
12時間後	4.8	1.8	6.0	12.5	6.5	75.2	8.3	1.7	3.7	11.7	5.3	74.5						
24時間後	13.8	10.3	13.8	37.7	9.5	88.4	11.7	6.7	15.3	33.7	8.0	91.6	9.0	6.5	16.0	31.5	8.5	28.3
2日後	15.5	8.3	16.8	40.5	10.8	70.3	14.8	10.4	19.9	44.5	7.1	72.4	10.8	9.8	15.3	32.8	8.3	24.8
3日後	7.4	7.4	8.8	23.6	10.8	91.8	8.0	8.4	12.6	27.8	9.0	64.6	7.3	8.7	13.3	29.3	6.0	26.7
4日後	12.6	11.4	17.4	41.4	4.6	81.3	13.3	12.6	14.3	40.1	4.9	100.3	6.5	9.3	10.5	28.3	5.0	31.2
5日後	8.2	5.2	7.8	21.2	11.0	57.2	11.6	13.4	16.6	41.6	6.7	83.2	8.7	10.3	11.7	30.7	4.3	27.0
6日後	8.7	8.5	9.3	26.5	7.7	48.6	8.4	9.0	8.8	26.2	9.2	56.4	9.0	10.5	12.1	31.6	6.2	29.4



第40図　　A 群 600R 1 回 照 射



第41図　　B 群 300R 1 回 照 射

2.　B群，300R 1回照射

第41図に示す如く，核分裂係数は，A群と同様急速に減少するが，最低値はA群に比しやや高い。回復の状態は12時間で約半分まで，24時間では照射前以上に達し更に2日目迄増加傾向を示すが，実際のピークは24～48時間の間にあるものと推定される。3日目以後はやはり対照群より低値を示す傾向がみられる。

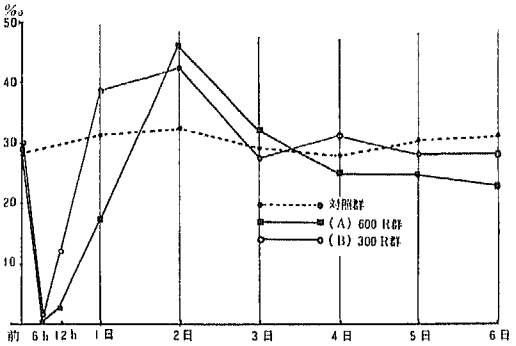
変性細胞は3～4日目頃まで対照に比しかなりの増加がみられるが，600R群よりは低値を示している。

3.　A群及びB群の核分裂係数推移の比較

A群600R 1回照射群と，B群300R 1回照射群の核分裂係数を比較してみると，第42図に示す如く線量が

大なるほど分裂係数の減少度は大となり，又回復にも長時間を要する。

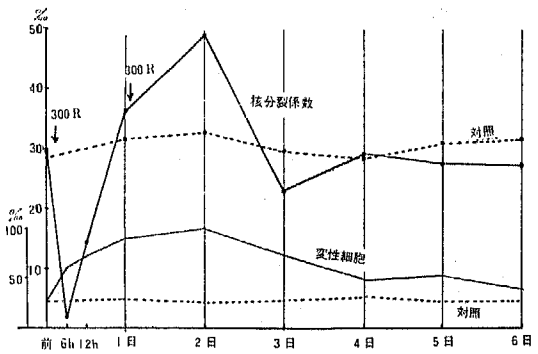
最高値を示す時期は600R 1回照射群では48時間後，300R 1回照射では24時間から48時間の間に存在する。又一旦正常値近くまで復帰した後も線量に比例して分裂係数減少の強い状態が続くと思われる。



第42図　核分裂係数の推移
(300R，600R，1回照射)

4.　C群，300R×2，daily

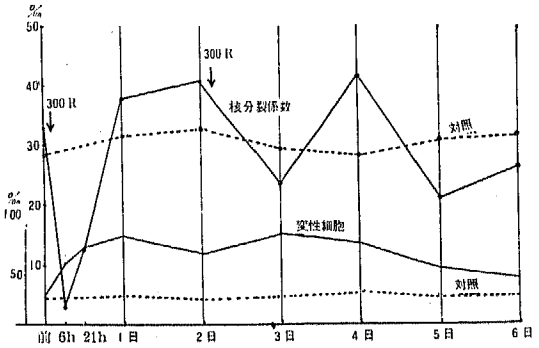
300R 2回照射群のうち，まず300R連日2回照射では，第43図に示す如く，2回目の照射は分裂係数が初回照射前よりやや上まわってはいるが，尚回復途上にある時期に行なわれている。第2回目照射後よりは核分裂係数は経日的にしか追求してないので，経時的推移は推定の域を出ないが，照射後やはり急速に減少したものが再び増加し2日目のピークとなり，3日目には急激に減少している。この曲線はA群600R 1回照射に比較的類似している。変性細胞は2日目に最大値を示している。



第43図　C 群 300R×2 (daily)

5.　D群，300R×2，2days

第2回目の照射は第1回目照射後の推定されるピークよりはやや下ってはいるが，1日目よりは分裂係数の高い時期に行なわれている。第3日の分裂係数は，第2回目照射直後の急激な減少よりの回復途上であるが，まだ対照値まで達していない時期と解すべきである。第4日目にはかなり増大しピークに達するが，このピークの高さは初回の推定されるピークより低いと思われる。更に隔日に照射を続行すれば約2日間の周期でピークをもつ核分裂係数の周期的律動が得られると推定される。そして照射時期は，ピークに近い時期と一致する。変性細胞は1日目，3日目に高値を示し，2峰性となっている。

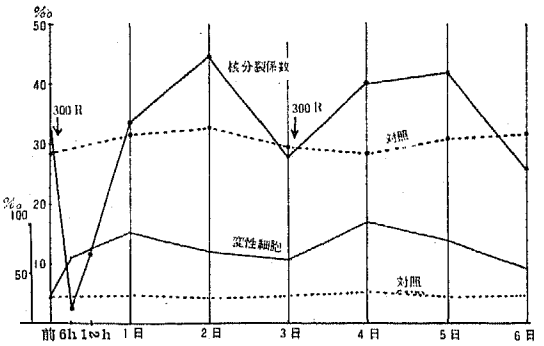


第44図　D 群 300R×2 (2 days)

6.　E群，300R×2，3 days

第45図に示す如く，2回目の照射は，rebound が終り分裂係数が略対照値に近い点に復帰した頃行なわれている。この場合2回目照射後の曲線は，1回目照射後の曲線のくりかえしに近い。従って，3日後には，核分裂に関して，初回照射の影響がすでにあまり残っていないと思われる。周期的律動が得られる点ではD群と同様であるが，照射時期は，核分裂係数のピークとピークの間に一致している。

変性細胞は1日目，4日目に高い値を示しD群より更に2峰性がはっきりとしている。

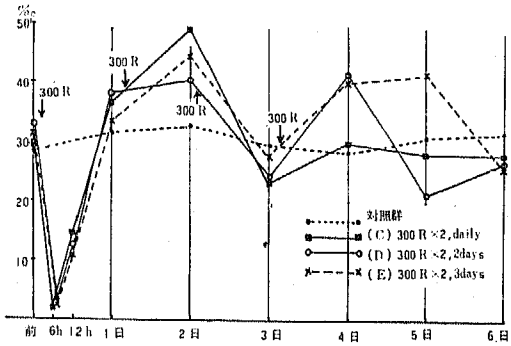


第45図　E 群 300R×2 (3 days)

7.　C，D，E群核分裂係数推移の比較検討

300R 2回照射の3群を比較したのが第46図である。上述の如く，D群300R×2，2 days と，E群300R×2，3 days には，核分裂係数の周期的律動及びhypermitosis が認められ，分割照射に於てこれをうまく利用すれば良好な照射効果が得られると思われる。特に分裂期の細胞は線感受性が高いという点を考慮すれば，D群300R×2，2 days は照射時期とhypermitosis の時期と一致するので最も有効と考えられる。

尚変性細胞の量的差異を比較せんとしたが，特に著明な差は認められなかった。



第46図　核分裂係数の推移（2回照射群）

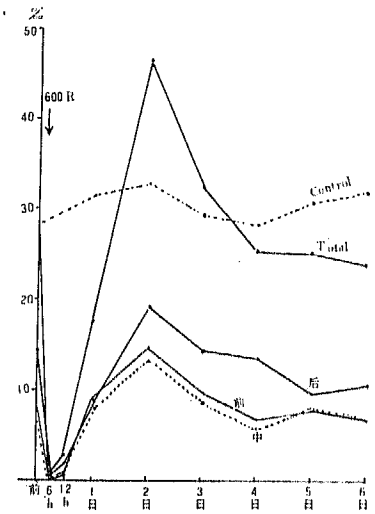
8.　核分裂前期，中期，後期別の変動

核分裂を前期，中期，後期の3期に分けその消長を比較検討してみたが，第47，48図の如く著明な差はみられなかった。更に細かい分単位で追求した実験では，分裂係数の減少は先ず前期のものから始り早期に最低になるという。これは照射により，まさに分裂に入らんとする時期で細胞は抑制を受けるためという。今回著者の6～24時間々隔の計測では，この点を解明することは出来なかった。

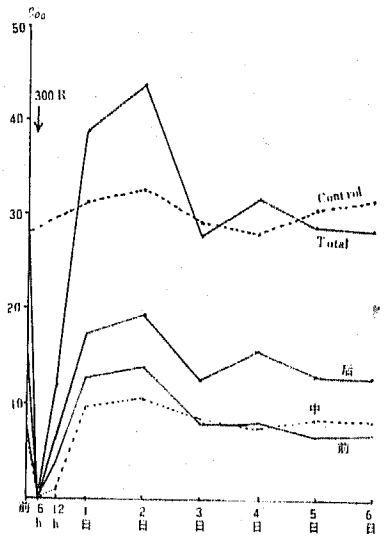
第3節　考按及び小括

多くの実験によると，細胞周期のうちDNA合成の初期と細胞分裂の時期が放射線感受性が高いと報告されている。一方細胞は放射線照射により核分裂の抑制を受け一定時間後に回復することは周知の事実であり，この抑制及び回復は照射線量に影響されるという。又腫瘍母地と腫瘍の種類によっても差があるという。いづれにしても mitotic activity の高い時期を選んで照射を行えば，当然照射効果をあげ得るものと推定される。

著者は本実験では，エールリッヒ腹水癌担癌マウスにテレコバルト全身照射を行い



第47図　A 群 600R 1 回照射
核分裂前期，中期，後期の変動



第48図　B 群 300R 1 回照射
核分裂前期，中期，後期の変動

(1) 600R，及び300R 1回照射群を比較検討した結果，線量の多い程，核分裂係数の減少が強く抑制期間も長く従って回復に長時間を要することを確認した。又回復途上に於て hypermitosis がみられこの時期は600R群で照射後約48時後，300R群で24～48時間であった。

(2) 300R 2回照射を24時間々隔，48時間々隔，72時間々隔で行い，この三者の核分裂係数の変動を比較

検討した結果，48時間及び72時間々隔照射において核分裂係数の周期的律動がみられ，特に48時間々隔で照射すれば hypermitosis の時期に照射時期が一致して有効であると考えられた。

(3) 変性壊死細胞は照射後6時間ですでに増加が認められ24時間後に最高値を示しその後徐々に減少するが4～5日目頃まで明らかに対照群より多い。600Rと300R照射を比較すると，明らかに線量に比例して変性壊死細胞も多い。300R 2回照射群では，48時間々隔，72時間々隔のものは明らかな2峰性を示し，核分裂係数推移との関連性をうかがわせるものがある。量的関係では72時間々隔照射のものが最も多いようであるが著明な差は認められなかった。

第5章　全篇の総括並びに考按

最近放射線治療装置の進歩に伴い，空間的線量分布の改善がなされ，治癒成績の向上がみられている。しかしながら放射線療法の根本をなす放射線感受性，放射線治癒機転，時間因子等の生物学的作用の方面は未だ解決されない問題が多い。このうち時間因子に関しては古くから数多くの研究がなされているが，それ等は主として時間的因子を利用して皮膚耐容量を増加し深部病巣量の増大を目的とするものであった。しかし今日の如く皮膚の障害を顧慮することなく深部に大量を照射することが可能となった段階では，癌細胞を死滅させるのに最も効果的な時間的線量配分を求めることを目的とし再検討されるべき問題であると思う。

例えば Coutard 氏還延分割照射法（1928）では，分割の間隔は午前午後1日2回，1日1回，或いは隔日照射と一定していない。要するに之等は単に経験的に定められているにすぎないという外はない。著者は今回，子宮頸癌放射線治療において今日一般に慣習的に行なわれている単純分割連日照射法に比し，更に合理的，効果的な照射法があるのではないかという疑問をもち，本篇では基礎的実験Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ，で時間因子特に分割回数と照射間隔について検討した。以下文献的考察と共に考按を加えることとする。

実験Ⅰにおいては蚕卵にテレコバルト照射を行いその致死率（乃至孵化率）及び孵化経過より時間因子の検討を行った。実験材料としての蚕卵は均一性，多数を同時に扱える点，効果判定の簡便性等の利点があるが孵化までの日数が13日間であるので，長期に亘る照射実験は不可能である。実験結果では，(1)同一線量を同一分割回数で照射する場合，照射間隔を延長するほど即ち全照射期間を延長するほど致死及び孵化経過に及ぼす作用が減弱した。(2)一方全照射期間を一定にした場合は，その間における分割回数を多くし1回照射線量を少くするほど照射効果は減弱した。これを LD_{50} で比較した。一般に照射期間を延長すればするほど同一程度の反応を起すのに必要な線量は多くなることが認められている。非常に長くすると極めて多い量を照射しても反応が起らなくなってしまう。これは照射された組織が回復するためであると考えられている。

全照射期間と適当照射量との関係は，臨床データから種々なる癌について求められ，未分化癌の1回等価線量は扁平上皮癌より少く，腺癌はより多くを必要とするという[9][10]。一般にこの関係は $D=KT^n$ の式で表現されている[1][11][12][13]。ここでDは1日1回分割照射でT日間に照射した場合の適当照射線量，Kは1日相当適量，Tは照射日数，nは回復指数を表わす。皮膚については多数の研究があり，湿性皮膚炎の発生については $K\fallingdotseq1500R$，$n=0.32$ という値が X 線毎日照射の時の値である。Strandquvist[17] は皮膚の基底細胞癌の X 線治療では $K=2850R$，$n=0.22$ といい，Ellis[11] も同様の結果を得ている。

Andrews[1] は湿性皮膚炎を起すに必要な線量は $D=1500R\times T^{0.32}$ を必要とすることを認め，扁平上皮癌致死量は $D=3200R\times T^{0.22}$ であり，従って皮膚の耐容線量の方が照射期間を延長する程，増加する程度が大きく，即ち治療比が大きくなり有利になると述べている。

広く認められている治療期間を延長すると利点があるという概念は治療期間を延長すれば治療比の向上と共に，症状に応じた適当な照射法が選ばれ従って腫瘍の容積が大きく治療比の低い部位にても根治々療が出来るということである。治療の終了前に反応を観察出来るということも治療期間を遷延させる利点である。梅垣[12]によると，全身状態が良好で容積線量が過大にならなければ3～4週間で治療するのが望ましいという。深部の治療で容積線量が増大する時は，4～6週或いはそれ以上に延長しないと無理になりやすいが，3ヶ月以上にも延長すると腫瘍はかえって放射線抵抗性になる危険があるという。

次に分割についてみると，現在癌の治療には必要な線量を2～8週間にわたり分割し，一定線量を毎分数十Rの線量率で，短時間照射を毎日反復する単純分割法が慣用されている。

ある線量を分割照射した場合には同じ線量を1回照射した時よりも効果の小さいことは著者も実験Ⅰで示した。しかしながらある種の腫瘍については1回分割線量を適切に撰択するとかえって分割照射の方がより

効果が大きくなるという報告もなされている。玉木[15]によると HeLa 細胞 ^{60}Co 分割照射において分割線量を500R以上とすると一時照射より効果は大となり，500R以下とすると効果は小となるといっている。Nather，Schinz[28]はマウス移植肉腫において，Juul[19]は同じく移植肉腫及び癌腫においていづれも時間因子により放射線作用が増強する事実を認めている。宇田[50][51][52]はマウスの肝機能及び組織学的検討から分割照射の方が1回全量与えたより作用が強く現れるのは，第1回照射の影響がまだ細胞内に残っている時期に第2回の照射が行なわれたこと，即ち第1回照射後の回復現象が起って分裂旺盛な時期において第2回照射が加わる結果で Tribondeau-Bergonie の放射線感受性に関する法則により効果が強力に現われたのであろうといっている。佐藤，木村[14]はX線照射により細胞は機能の減退が起るが一定期間後にこれが回復するとき，細胞内アヅノール顆粒が正常より著しく多数現われ，浜崎[17]はこれを過再生と称し，この時期に照射が行なわれると効果が増強するといっている。この他現在行なわれている単純分割照射法を再検討する目的で48時間々隔照射，72時間々隔照射，週1回照射など分割様式について実験的或いは臨床的な研究が治療成績向上をめざしてなされている。[2][4][5][6][18][39][40][41]しかしその中には相矛盾するものもあり時間因子は極めて複雑な要素を含んでいるものと思われる。

著者は実験Ⅱにおいてはマウス大腿部筋肉内に移植した結節型エールリッヒ癌にテレコバルト局所照射を行い，全照射期間，総線量は一定として，分割回数，1回照射線量，照射間隔の検討を行なった。照射法は実際の臨床になるべく近い条件とし，全照射期間は24日間，総線量は4800Rとした。照射効果の判定には腫瘍の縮小度と共に，照射による効果と障害の綜合的表現として延命効果，体重変化について検討した。実験材料については，均一な動物を多数必要とし，局所照射を行うには動物の固定と照射野の設定に非常な手数を要するので取扱いの容易なマウスを撰んだ。局所照射に際し腫瘍の存在する部位は重要である。軀幹部の腫瘍は小動物の場合重要臓器を避けて照射することは困難であり，尾部に移植された腫瘍もこの部がマウスでは重要な造血臓器である点問題がある。荻野[30][31]はマウス下腿皮下に移植し好成績を得ているが，著者は大腿部筋肉内移植が移植率，発育状況共に良好なることを認め移植部位と決めた。局所照射による延命効果をみる場合遠隔転移があってはならないが，エールリッヒ腹水癌は元来転移は少く，明らかに転移を認め，そのために早期に死亡したと思われる症例はなかった。又実験目的からいって担癌動物が適当な生存期間を有することが必要である。下腿に移植した吉田肉腫は生存期間2週間前後であり，著者が試みに行なった腹水肝癌 AH130 ラッテ下腿皮下移植では10日前後で死亡するものもあり実験に適さなかったがエールリッヒ腹水癌移植では平均48.2日の生存期間を有し一応目的を達した。

照射群は①200R×24回，連日照射，②同，断続照射，③400R×12回，48時間々隔照射，④600R×8回，72時間々隔照射，⑤周期的照射[30][41]，⑥－15%線量，48時間々隔照射[4]，⑦対照群の7群とした。

結果は腫瘍縮小度，延命効果共に48時間々隔照射，72時間々隔照射群が最もすぐれた成績を示した。これは分割回数が減ったことにより1回照射線量が増加したためなのか，照射間隔に意義があるのか決め難い問題であるが，両者共に関係する因子であると考えたい。

Scanlon[38][39][40]，Sambrook[41]等が臨床的に好成績を収めている周期的照射法は前者に次ぐ成績を示した。連日照射と，－15%線量48時間々隔照射と略同様の照射効果が得られたが，これに関しては Barth[4]の尾部に移植したエールリッヒ腹水癌の実験では，48時間々隔照射の場合線量を15%減少しても尚照射効果が大であったという。

著者の実験Ⅱの如き臨床治療に準じた実験は少く，わずかな報告をみるにすぎない。

Du Sault[7][8][9] は C_3H マウス自然発生乳腺癌を用いて同一期間に同一線量を照射する場合，週5回照射よりも週3回照射する方が腫瘍の発育を強く抑制すると述べ，又同じ材料で週5，3，2回の各照射について線量と腫瘍の発育抑制効果の関係を求め，総線量5000R前後を境として小線量では週3回，大線量では週2回照射したものがより効果的であることを示している。

Barth 等[4]はマウスの尾部に移植したエールリッヒ癌に12，24，48，72，120，時間々隔で同一皮膚反応を起すように計算された総線量を照射し48時間々隔で照射したものが腫瘍の発育抑制及び生存率の点で最も優っていたと報告している。

荻野[30][31]はマウス下腿皮下に移植したエールリッヒ癌を用い延命効果は72時間々隔照射群が最もよく，腫瘍細胞の障害と共に間質反応が重要な意味を持つと述べている。これらの成績は腫瘍の種類および発生部位，照射条件等異っているが著者の実験と大体同様の結果を示している。これらの結果が分割回数（1回照射線量）および照射間隔のいづれが重要な意味を有す

るかは検討を要する問題である。

Fowler[13][14]は皮膚反応につき，文献的に2,000 rad 1回照射による皮膚反応と，5日5分割3,000 rad，28日20分割5,000 rad とは同等である点に着目し，28日5分割のさい，もし同じ程度の反応を3,000 rad で得るならば分割回数が重要であり，5,000 rad となるならば照射期間が有効であることになると考えた。この点を検討するために豚の皮膚に各種の分割を行った実験では，28日5分割と，5日5分割とでは，同じ効果を得るのに同じ線量であり，28日9分割，21分割はより多くの線量を必要とすることが確められた。この結果は照射期間よりも分割あるいは1回線量が重要であることを示している。

一方照射間隔に関しては，照射による核分裂の抑制，細胞機能の抑制の回復をまって，放射線感受性の高い時期を選んで照射せんとする試みが数多くなされている。

Spear, Glücksmann[19]はおたまじゃくしの眼に536Rの等量2分割照射を行う場合10日間の間隔で照射したものが最も有効であったと述べ，Paterson, Thompson[34] は培養した雛の繊維芽細胞に10,000～12,000Rを低線量連続照射と2時間および43～53時間々隔の2分割照射とを比較して，細胞の生存率はそれぞれ73%，72%，46%となり43～53時間々隔で照射したものが最も有効であったと述べている。

Lasnitzki[22]も同様に雛の繊維芽細胞に100Rと1000Rを照射し，細胞分裂の抑制される期間は線量に比例することを明らかにし，Tansley, Koller[21]も同様の結果を得ている。

更にこのような照射による核分裂細胞の急激な減少とその回復について，機序を解明せんとする研究も数多くなされている[25][32][33][45][46][47][49]。

又 Goldfeder[15]は dbrB および C_3H マウスを用いて実験し速く発育する dbrB 乳腺腫がゆっくりと発育する C_3H 乳腺腫より照射後の核分裂抑制の回復が早く，著明に現われることを指適している。このように最適照射間隔は線量及び被照射細胞の種類によって異なることがわかる。

著者は実験Ⅲにおいては，マウスエールリッヒ腹水癌にテレコバルト全身照射を行い，その核分裂係数変動より1回照射線量と照射間隔について検討した。300Rおよび600R 1回照射を比較すると，線量の多い程核分裂係数の減少が強く現われ，抑制期間も長く従って回復に長時間を要する。又回復途上に於て hypermitosis がみられ，このピークは600R群では照射後48時間前後，300Rでは24～48時間の間にある。

300R 2回照射を24時間間隔，48時間間隔，72時間間隔で行い，この三者の核分裂係数の変動を比較検討した結果，24時間間隔照射では，600R 1回照射に近い曲線を描き，48時間間隔及び72時間間隔照射においては核分裂係数の周期的律動がみられ，特に48時間間隔で照射すれば hypermitosis の時期に照射時期が一致して有効であると考えられた。更に変性細胞数の変動をみると核分裂係数の推移と密接に関連するようである。

最后に今回小検討を試みた断続照射法は時間的簡照射法とでもいうべきもので，正常組織に緩かで，腫瘍に急なる照射効果を期待したのであるが，今回の実験ではっきりした結論は得られなかった。特に線量率が非常に高くなった場合，断続照射の意義が生ずると思われるので今後の研究課題としたい。

尚本篇の基礎実験における線量率は30～70R/mで線量率に関する検討は行なわなかったが，これは Mc Whirter, Schottelndneyner, Paterson 等の研究により分割照射の場合には適当な間隔で照射を行うかぎり線量率の影響が案外少ないことが明らかになったためである[12]。毎分10R以上の線量では実用上ほとんど効果に差がない。高エネルギーの治療装置が実用となった現在遷延分割照射の必要は全くなく，濃縮分割照射で短時間で治療を終了する方が，はるかに正確な照射ができよい効果を期待できる。

第6章　結　　論

実験Ⅰ，Ⅱ，Ⅲより放射線生物作用における時間因子の検討を行い次の結論を得た。

1)　蚕卵にテレコバルト照射を行いその致死率及び孵化経過より照射効果を比較すると，全照射期間が同一ならば分割回数の多いほど照射効果は減弱し，同じ分割回数ならば照射間隔の長くなる程即ち全照射期間が長びくほど照射効果は減弱を示した。

2)　マウス大腿部筋肉内に移植した結節型エールリッヒ癌に，総線量4800R，全照射期間24日間と一定にし，6群の異る時間的配分でテレコバルト局所照射を行った。結果は腫瘍縮小度，延命効果共に48時間間隔及び72時間間隔照射群が最も良い成績を示し，次いで周期的照射群，連日照射群の順であった。連日照射群と－15%線量48時間々隔照射群は略等しい結果を示した。

3)　エールリッヒ腹水癌担癌マウスにテレコバルト全身照射を行い，腹水中の癌細胞の核分裂係数推移より，1回照射量と照射間隔の検討を行った。600R及び300R 1回照射では線量の多いほど分裂係数の減少

度は強く，抑制期間も長く，従って回復に長時間を要することが確認された。又回復途上において hypermitosis がみられこの時期は300Rで24～48時間，600Rで48時間であった。24時間々隔，48時間々隔，72時間々隔300R 2回照射を比較した結果では，48時間々隔，72時間々隔照射では，核分裂係数の周期的律動がみられ，特に48時間々隔で照射すれば hypermitosis の時期と照射時期が一致して有効であると考えられた。

以上の結果より悪性腫瘍の放射線治療にも適切な線量とともに適切な照射間隔が必要であるように考えられる。しかし実験的に用いられた癌細胞と人の癌組織との細胞学的な性質の異同に対する放射線効果，特に回復についての知見がまだ明らかにされていない現在，動物実験をそのまま臨床に応用することは出来ないが，臨床面からも時間因子検討の努力がなされるべきであると思う。

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，曾根原講師，塩沢博士，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。

文　献

①Andrews, J. R.: Am. J. Roentgenol., **93**, 56, 1965　②Atkins, H. L.: Am. J. Roentgenol., **91**, 50, 1964　③安東洪次：動物実験法，朝倉書店，1956　④Barth, G.: Strahlentherapie. **109**, 599, 1959　⑤Baclesse, F.: Am. J. Roentgenol., **91**, 32, 1964　⑥Botstein, C.: Am. J. Roentgenol., **91**, 46, 1964　⑦Du Sault, L. A.: Am. J. Roentgenol., **75**, 597, 1956　⑧Du Sault, L. A.: Am. J. Roentgenol., **87**, 567, 1962　⑨Du Sault, L. A.: Am. J. Roentgenol., **91**, 90, 1964　⑩Elkind, M. M.: Radiol., **74**, 592, 1960　⑪Ellis, F.: Brit. J. Radiol., **36**, 153, 1963　⑫江藤秀雄：放射線医学，医学書院，1959　⑬Fowler, J. F.: Brit. J. Radiol., **36**, 163, 1963　⑭Fowler, J. F,: Brit. J. Radiol., **36**, 188, 1963　⑮Goldfeder, A.: Brit. J. Radiol., **27**, 660, 1954　⑯Horrigan, W. D.: Radiol., **78**, 439, 1962　⑰浜崎幸雄：細胞核の生理と病理，永井書店，1954　⑱岩井正二：第10回日産婦総会宿報要旨，日産婦誌　⑲Juul, J.: Acta radiol., **11**, 226, 1930　⑳河村文夫：癌の臨床，**13**, 585, 1967　㉑Koller, P. C.: Brit. J. Radiol. Suppl. **1**, 84, 1947　㉒Lasnitzki, I.: Brit. J. Radiol., **16**, 61, 1943　㉓宮川正澄：実験腫瘍学，朝倉書店，1966　㉔Nias, A. J. W.: Brit. J. Radiol., **36**, 183, 1963　㉕野手列：日医放会誌，**12**, 65, 1952　㉖中泉正徳：癌の放射線治療，金原出版株式会社，1966　㉗中原和郎：癌研究の進歩，医学書院，1956　㉘Nather, K.: Mitt. Grenzgeb. Med. u Chir., **36**, 620, 1923　㉙Oliver, R.: Brit. J. Radiol, **36**, 178, 1963　㉚荻野敬一郎：日医放会誌，**24**, 21, 1965　㉛荻野敬一郎：日医放会誌，**25**, 14, 1965　㉜小野武敏：日医放会誌，**12**, 6, 1952　㉝小原準之輔：日医放会誌，**15**, 624, 1955　㉞Paterson: Brit. J. Radiol., **21**, 414, 1948　㉟Regaud, Cl.: Strahlentherapie, **31**, 495, 1929　㊱Sambrook, D. K.: Brit. J. Radiol., **36**, 174, 1963　㊲Strandquvist, M.: Acta radiol. Suppl, **55**, 1944　㊳Scanlon, P. W.: Am. J. Roentgenol, **81**, 433, 1959　㊴Scanlon, P. W.: Am. J. Roentgenol., **84**, 632, 1960　㊵Scanlon, P. W.: Am. J. Roentgenol., **90**, 280, 1963　㊶Sambrook, D. K.: Am. J. Roentgenol., **91**, 37, 1964　㊷Spear, F. G.: Brit. J. Radiol., **14**, 65, 1941　㊸白木正博：子宮癌のレントゲン，ラジウム療法，医学書院，1956　㊹木村修治：日医放会誌，**11**, 21, 1951　㊺玉木金夫：日産婦誌，**13**, 1163, 1961　㊻田井行光：日医放会誌，**25**, 115, 1965　㊼戸部龍夫：日医放会誌，**24**, 91, 1964　㊽戸部龍夫：日医放会誌，**24**, 463, 1964　㊾貴家貞而：日医放会誌，**12**, 8, 1952　㊿宇田豊：日医放会誌，**12**, 52, 1953　(51)宇田豊：日医放会誌，**13**, 57, 1953　(52)宇田豊：日医放会誌，**13**, 48, 1953　(53)Willson, C. W.: Radiol., **77**, 940, 1961　(54)Wootton, P.: Am. J. Roentgenol., **96**, 871, 1966