

# 低体温麻酔下一時大量放射線照射に関する研究

## 第1編 実験的研究

昭和41年11月16日 受付

信州大学医学部 量子外科教室

(主任: 星子直行教授)

千須和美太郎

### Studies on Single Massive Irradiation under Hypothermia

#### Part I. Experimental Study

Yoshitaro Chisuwa

Department of Surgery, Faculty of Medicine

Shinshu University

(Director: Prof. N. Hoshiko)

#### 第1章 緒言

低体温を悪性腫瘍の治療に応用したのは、Fay and Henny<sup>①</sup>, Smith and Fay<sup>②</sup>, Niasi and Lewis<sup>③</sup>らである。これら初期の応用は、32~35°Cにすると鶏の胚胎に奇形を生ずることから35°Cが細胞の生長に対する限界温度であるとして<sup>④</sup>、腫瘍の縮小と疼痛の緩解を目的としたものであつた。しかし結局は腫瘍の縮小は望めないため末期悪性腫瘍の姑息手段として用いられたに過ぎなかつた。

近年にいたり悪性腫瘍に対する化学療法が発達につれ、抗癌剤の骨髄に対する副作用軽減の目的で、Loe<sup>⑤</sup>, Leone<sup>⑥</sup>並びに Shingleton<sup>⑦</sup>らは抗癌剤使用に際して全身低体温法を併用したが、悪性腫瘍治療の1つである放射線照射を始めて低体温下に行なつたのは Blockら<sup>⑧</sup>で、臨床的にcerebral astrocytomaの症例に応用している。しかし Blockらの応用以前に、多くの研究者が低体温は一般に放射線障害を軽減させるとし、その理由としては生体の無酸素状態によると考察している<sup>⑨-⑫</sup>。一方 Bloom and Dawson<sup>⑬</sup>の如く 29~37°Cでは放射線感受性はかえつて増強すると述べているものもある。

さて放射線の生物学的作用には直接作用と間接作用があり、直接作用のうち最も大きいものとしては、染色体の切断作用が挙げられ、一方間接作用としては酸素効果、種々酵素系の活性阻害、核酸代謝に与える影響などがある。酸素効果<sup>⑭⑮⑯⑰⑱</sup>の面より考えると、腫瘍は発育とともに中心部の血流は減少し腫瘍内は正常組織よりも酸素分圧が低くなつているので腫瘍細胞の感受性は血流の良好な腫瘍周辺部より低下して

いると言われている<sup>⑲⑳㉑㉒</sup>。そのため腫瘍内の酸素分圧を高めて放射線感受性を増す目的で高圧酸素吸入照射法が行なわれているが<sup>⑳㉑㉒</sup>、その効果は必ずしも期待されるほどではなかつた。高圧酸素吸入照射法に対して梅垣はロダミン肉腫移植ラツテを用いて、実験的に低体温下では健常組織の酸素分圧は比較的急速に低下するが、腫瘍内では酸素分圧があまり低下せず、健常部分と腫瘍内の酸素分圧との差が少なくなるので、低体温下に放射線を照射すると周囲健常組織の放射線障害が軽減され、腫瘍の感受性は比較的低下せず、一時に大量照射が可能であるとした。我々の教室では以上の研究に基いて1961年以来、林<sup>㉓</sup>、大矢<sup>㉔</sup>、小山田<sup>㉕</sup>、斉藤<sup>㉖</sup>、山本<sup>㉗</sup>、仲座<sup>㉘</sup>らが低体温下一時大量照射が常温下照射に比較して健常組織に与える影響の少ないことを詳細に発表してきた。

細胞に対する放射線の生物学的研究や悪性腫瘍細胞に及ぼす影響については多数の先人の研究があり、ことに Hertwig<sup>㉙</sup>はレ線が細胞分裂を阻止すること、Bergonier Tribondeau<sup>㉚</sup>(1905)らは増殖の盛んな組織はレ線感受性が極めて高いこと、レ線の影響は細胞の種類により、あるいは環境によつて必ずしも同一ではないことを述べてきた。最近になり細胞核中に存在している核酸のうち Deoxyribo Nucleic Acid (以下DNAと略する)は、遺伝情報の担い手<sup>㉛</sup>として核内における含量は染色体一組ごとにきまつた値をとることが知られ、癌細胞がはてしない細胞増殖を持つ以上、それを阻止する方法として核酸代謝阻害に関する研究が行なわれ、特に放射線の影響は<sup>㉜</sup>細胞発達の

困難である<sup>30)</sup>。

しかるに低体温下照射に関して、この方面の研究はまだ行なわれていない。そこで著者は皮下に移植した吉田肉腫を使用して、腫瘍細胞のDNAの変化と病理組織学的検索を行ない、常温下照射と比較検討して知見をえたので、その詳細を報告する。

## 第2章 実験方法

### 第1節 実験材料および実験方法

雄性の呑電系ラットの左大腿部皮下に移植した吉田肉腫の移植後5日目に、常温照射群ではミンタール<sup>31)</sup> (Pentobarbital-Sodium) 30mg/kg筋肉内注射(以下筋注と略する)を行ない照射した。低体温照射群は、ミンタールの筋注につづき、エーテルによる軽い麻酔を追加したのち、電気冷蔵庫を改良した冷却器によって冷却し、電子検温計を用いた直腸温が20~25°Cに下降したとき冷却器外に移したのちに、なるべく速かにレ線を照射した。

### 第2節 レ線照射条件および照射線量

レ線発生装置は、島津製信愛号で二次管電圧180KVp, 二次管電流15mA, 濾過板0.5mm Al+0.5mm Cu, 皮膚焦点間距離20cm, 照射野直径2cmの円, 線強度273 r/min, 照射量としては1500 rおよび3000 rを一時照射した。腫瘍部を選択的に照射するために略々腫瘍大の円孔のある厚さ0.3cmの鉛板を用いて腫瘍部以外の部を被覆した。

### 第3節 病理組織学的検査方法

各照射腫瘍の組織は、照射後6時間, 24時間, 48時間および96時間目に、カルノア液(純アルコール:クロロホルム:氷醋酸=6:3:1)で固定し、型の如くパラフィン切片を作製してヘマトキシリン・エオジン染色を行なつた。また被照射腫瘍に照射線に平行に割を入れ、その割面を厚さ $0.16 \pm 0.02$ mm,  $24 \times 10$ %のカバークラスにあて塗抹標本作製(以下smearと略する), 醋酸アルコール液(醋酸:アルコール=1:3)で固定したのちギムザ染色を行なつた。

### 第4節 DNA測定方法

smearを醋酸アルコール液で固定しStowell<sup>32)</sup>の方法によりFeulgen反応を施したのち、 $560m\mu$ の可視光線を用いて、オリンパスMSP-A IV装置によって計測した。

測定方法は、直良法<sup>33)</sup>で核の直径の $\frac{1}{4}$ 以下の光点を核の中心に当て、

$r_1$ : 核の短径,  $r_2$ : 核の長径,

E: 吸光度として、

$r_1 r_2 E$  の値からDNA量を求めた。

なお smear を用いたのは、切片標本で起る核切断にともなう測定誤差をできるだけ除くためである。

## 第3章 実験成績

### 第1節 病理組織学的所見

#### 第1項 対照実験

対照実験として低体温により起る腫瘍細胞の変化を常温の場合と比較したが、6時間, 24時間, 48時間および96時間後ともに、とくに低体温群と常温群との間に差がなく、巨細胞は認められない(図1)。

#### 第2項 1500 r 照射群

##### 1) smear のギムザ染色標本所見

低体温群では6時間後に核壁クロマチン増多, 裸核, クロマチン小塊状変性および核破片が認められ、また胞体の正常と思われるものにも核クロマチン減少および核小体の膨化が認められ、少数であるが周核空胞形成が認められる(図2)。

24時間後には裸核, 核壁クロマチン増多, 核壁発芽, クロマチン小塊状変性および核破片が数的に増加し、核小体も不正型に膨化し、あるいは他細胞では核クロマチン減少も著しく、胞体は更に塩基性に凝集し、周核空胞化が目立つようになる。また単核巨細胞も少数ではあるが認められる(図3)。

48時間後になると上記核変性像および核破片は数的に減少し、核空胞化が認められはじめ、異常核分裂像も出現してくる。24時間後に認められた巨細胞は淡青色の大きな核小体を1~3箇有し、核も不正円形でクロマチンは疎鬆, 胞体もやや塩基性が減少している。巨細胞以外の細胞でも胞体の塩基性が減少しているものが多い(図4)。

以上の低体温照射群の変化に対して常温群の場合、6時間後では低体温照射群と大同小異の像、即ち核クロマチンの減少, 核壁クロマチン増多, 裸核および核破片が認められ(図5), 更に24時間後では核破片が数的には多いが、核クロマチン減少が著しくない。

##### 2) 切片標本所見

低体温照射6時間後かなりの核空胞形成および核破片が認められるとともに核クロマチン減少, 核の膨化が認められる(図6)。

24時間後では更に核破片が数的に増加するとともに核小体の膨化も目立ち、その他胞体の空胞化および異常核分裂像も増加し、間質には軽度の線維化が起りはじめている(図7)。

48時間後には更に壊死組織部の範囲が増加し巨細胞並びに異常核分裂像も数的に多くなる(図8)。

96時間後では核破片は減少しているが、まだかなり

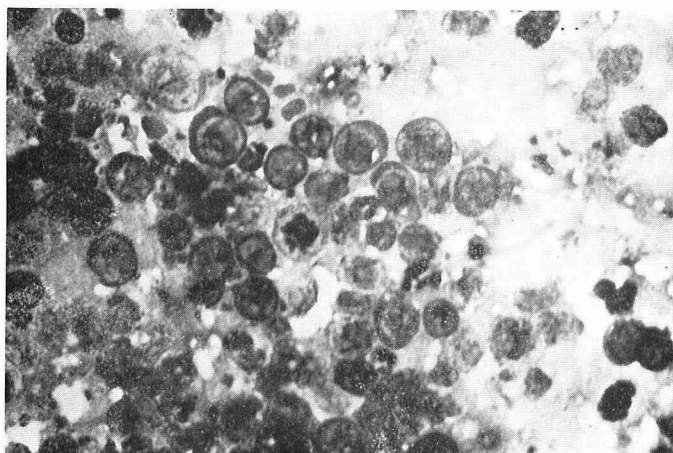


図 1 対 照

×400

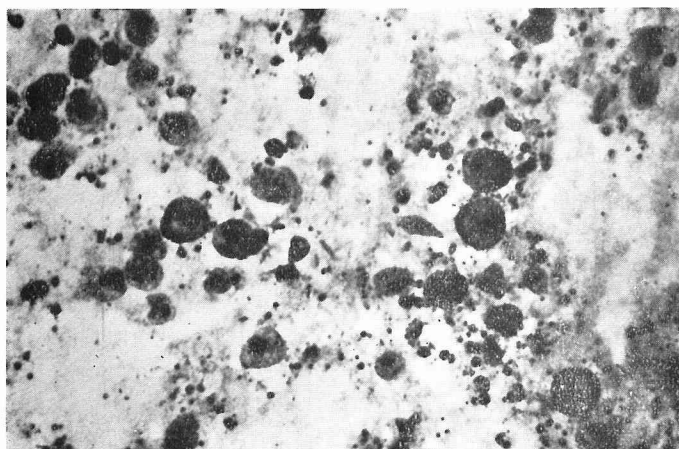


図 2 低体温下1500 r 照射6時間後

×400

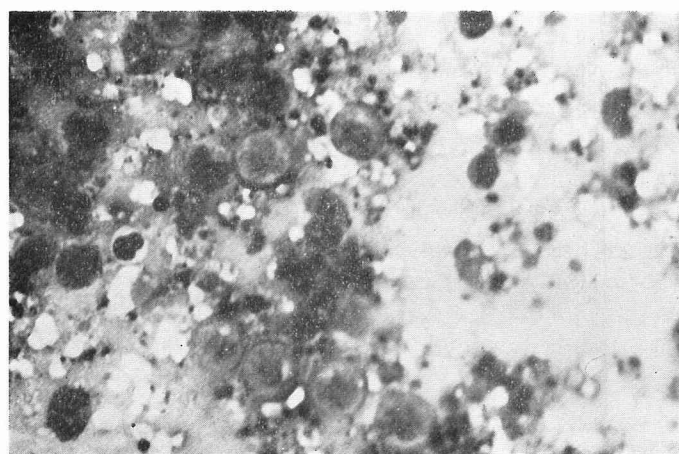


図 3 低体温下1500 r 照射24時間後

×400



图 4 低体温下1500 r 照射48時間後 ×400

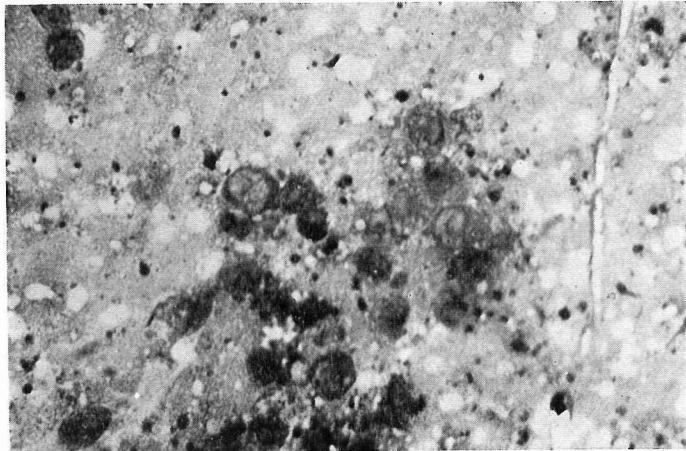


图 5 常温下1500 r 照射6時間後 ×400

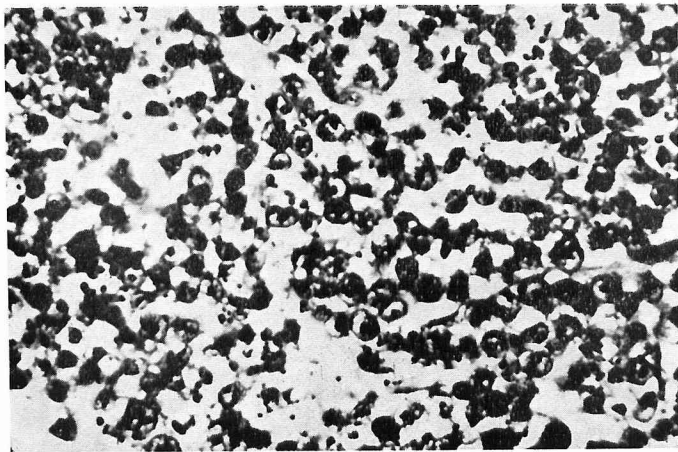


图 6 低体温下1500 r 照射6時間後 ×400

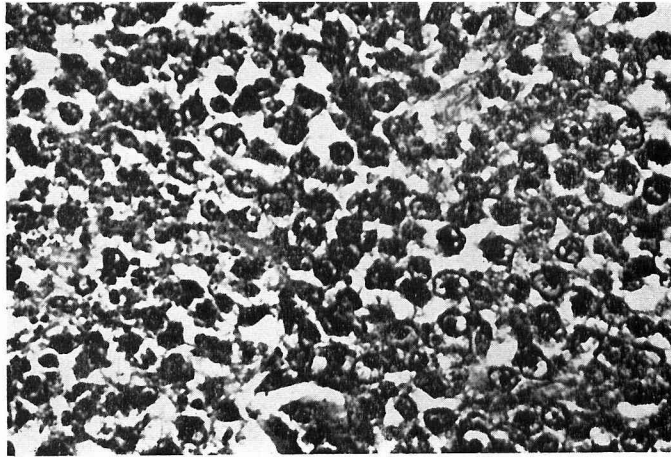


图 7 低体温下1500 r 照射24時間後 ×400

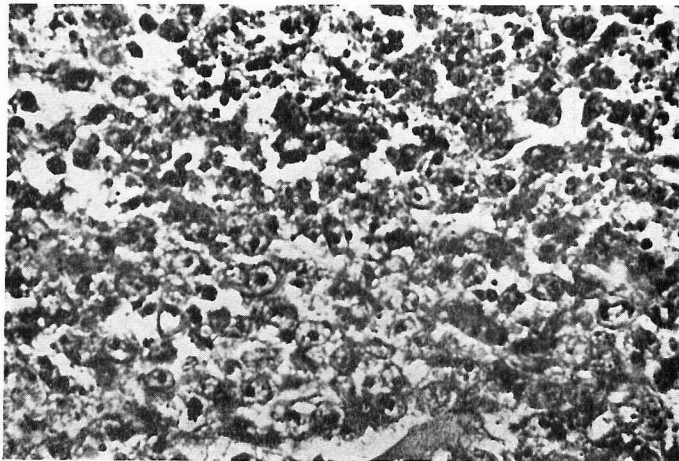


图 8 低体温下1500 r 照射48時間後 ×400

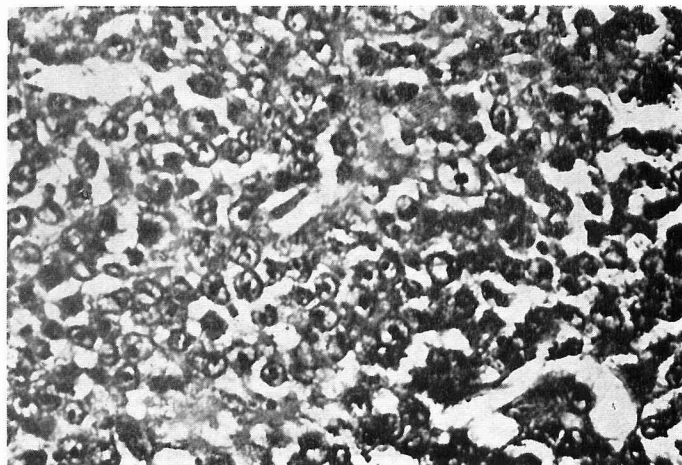


图 9 低体温下1500 r 照射96時間後 ×400

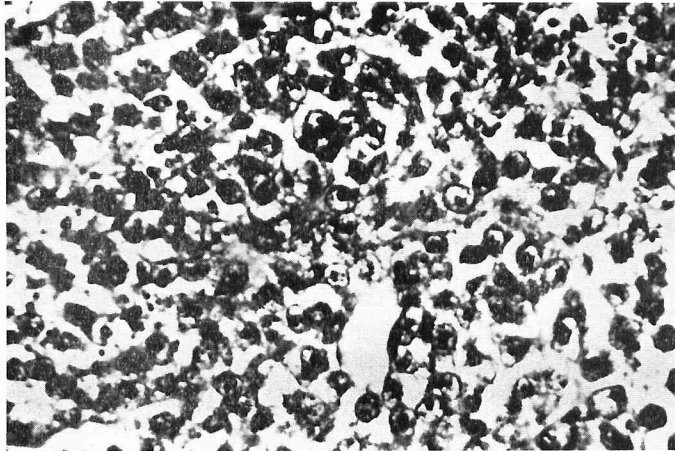


图 10 常温下1500 r 照射 6 時間後 × 400

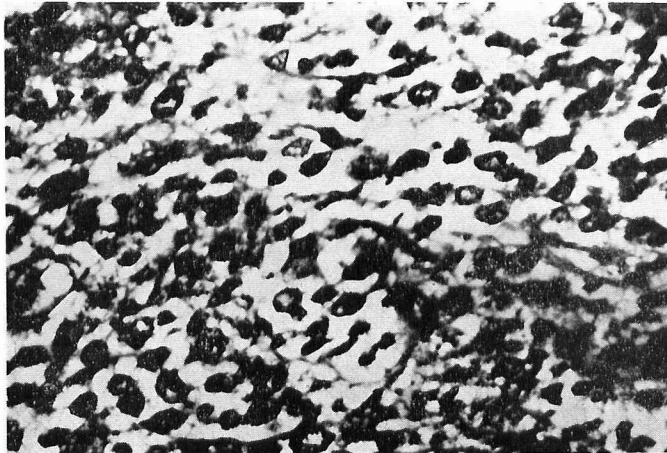


图 11 常温下1500 r 照射96時間後 × 400

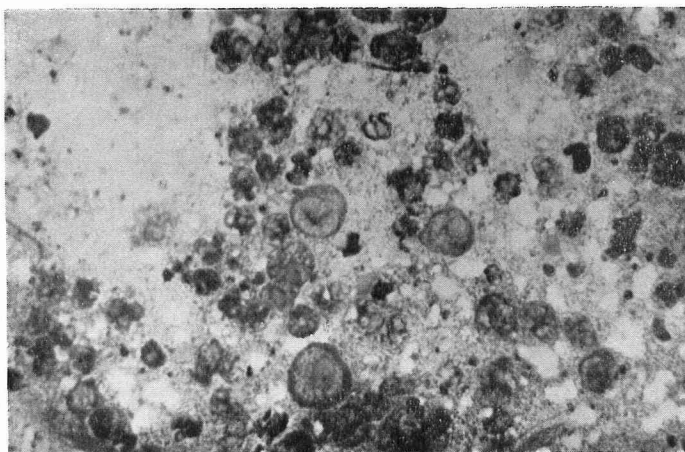


图 12 低体温下3000 r 照射 6 時間後 × 400

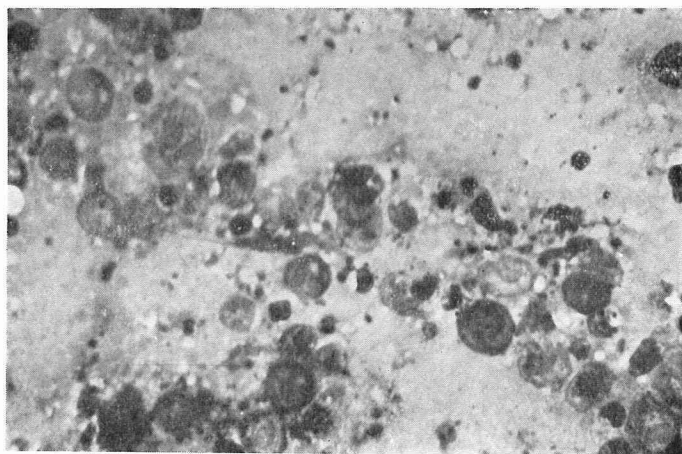


図 13 低体温下3000 r 照射24時間後 ×400

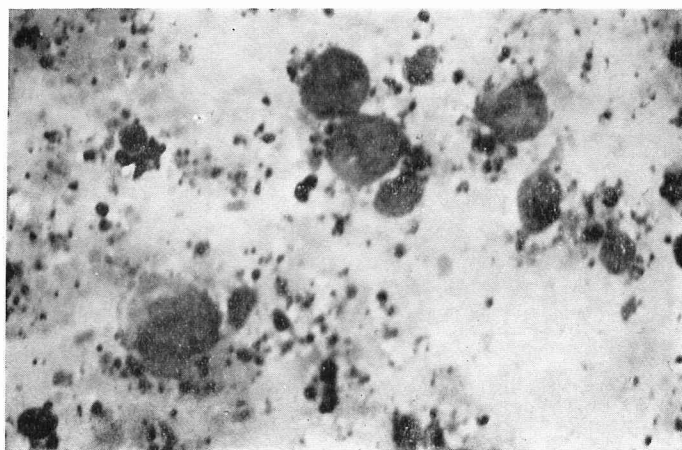


図 14 低体温下3000 r 照射48時間後 ×400

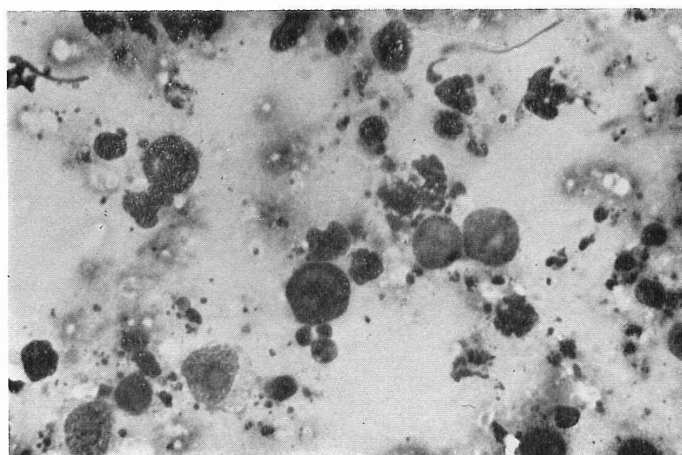


図 15 常温下3000 r 照射24時間後 ×400

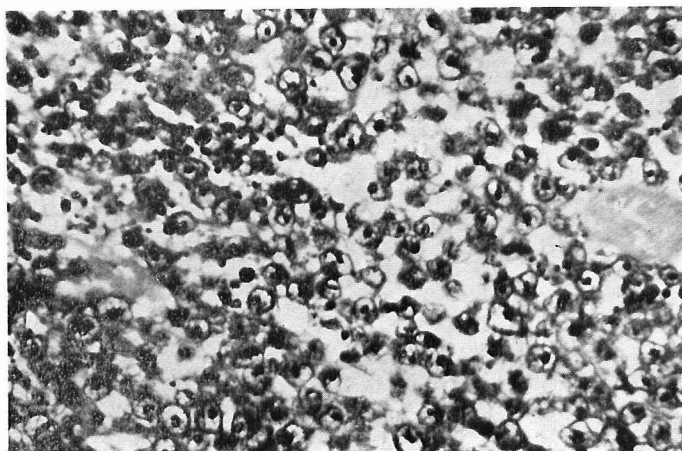


图 16 低体温下3000 r 照射 6 時間後 × 400

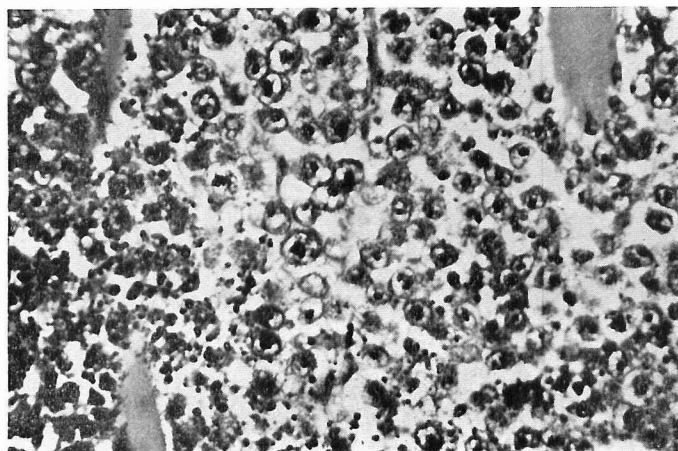


图 17 低体温下3000 r 照射24時間後 × 400

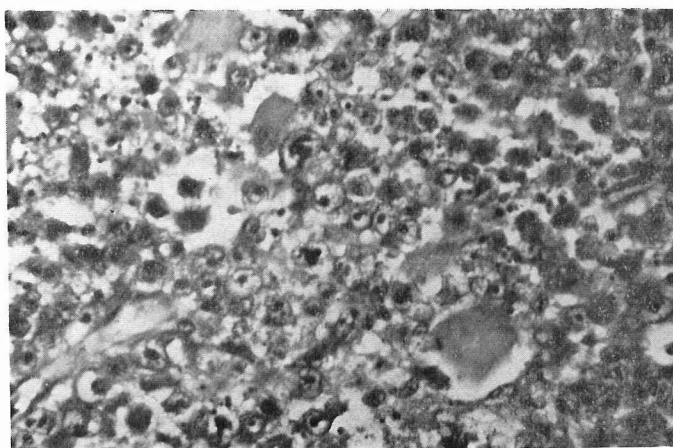


图 18 低体温下3000 r 照射48時間後 × 400



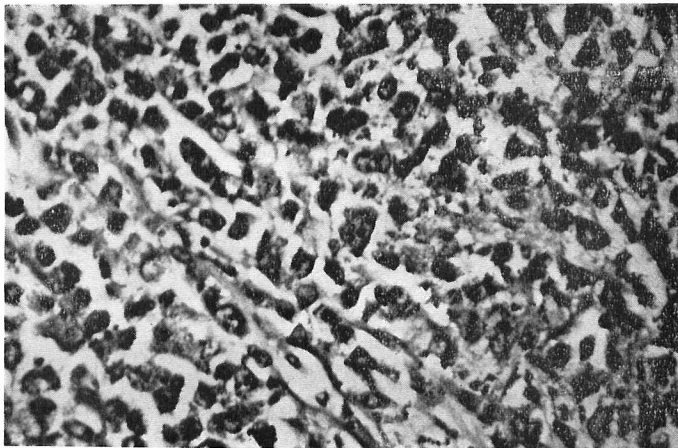


図 19 低体温下3000 r 照射96時間後 ×400

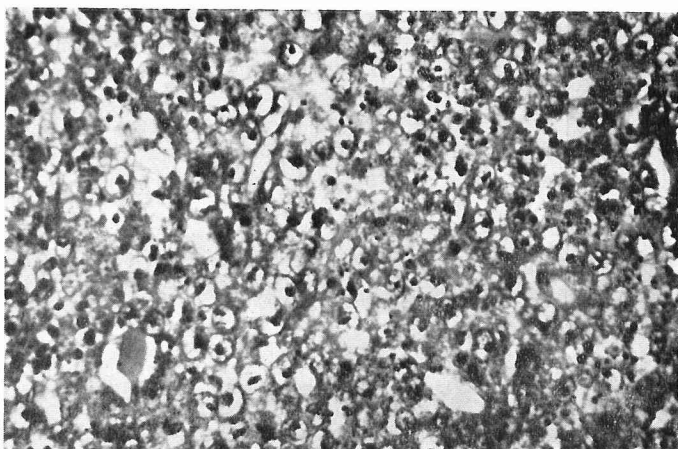


図 20 常温下3000 r 照射 6 時間後 ×400

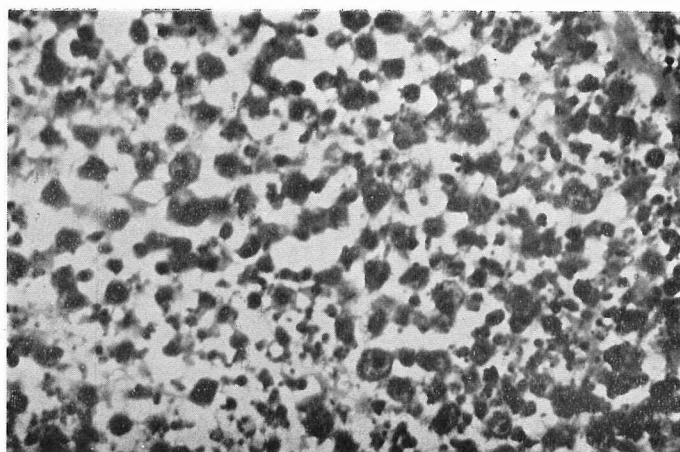


図 21 常温下3000 r 照射24時間後 ×400

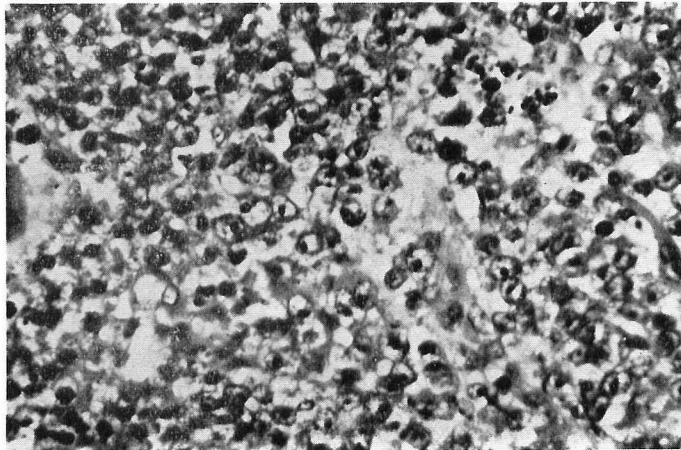


図 22 常温下3000 r 照射48時間後 ×400

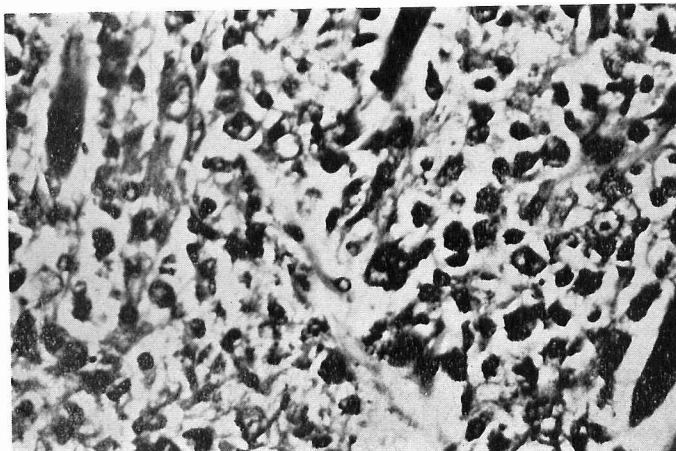


図 23 常温下3000 r 照射96時間後 ×400

の巨細胞を混在し、間質の線維化も著明となつてくる(図9)。

他方常温下照射6時間後の核小体不正型膨化は低体温例に比し著しく、ところどころに認められる(図10)。24時間後では、この核小体膨化が目立つが、96時間後になれば低体温例に比し巨細胞は数的に減少している(図11)。間質の線維化は、24時間後は勿論96時間後でも低体温例に比し軽度である。

### 第3項 3000 r 照射群

#### 1) smear のギムザ染色標本所見

低体温下照射6時間後では裸核、核濃縮、核壁クロマチン濃縮、核クロマチン小塊状変性および核破片などが1500 r 照射例より著明で、一方核クロマチンの粗糲化も認められ、核小体の膨化も著しく、異型巨細胞

形成も認められる(図12)。

24時間後では核変性像および核破片も数的に非常に多くなり、核クロマチンの粗糲化、核小体の膨化も著しく、胞体の空胞化および膨出も1500 r 照射群より顕著である。またときに細胞は核、胞体ともに腫大した巨細胞を形成している(図13)。

48時間後では核変性および核破片は24時間例より減少し、核の不正な発芽、胞体の空胞化あるいは膨出が目立つが、ときに2核以上の巨細胞形成も認められる(図14)。

更に96時間では、上記変性壊死細胞がほとんど全部で、照射変化を受けていない細胞は認められない。また1500 r 照射例に認められた異常核分裂像もこの時間には認められない。

他方常温下照射群では、低体温下照射例に比較して24時間後核クロマチンの粗縷化あるいは減少度が少い。また胞体も空胞化しているが、膨化度はやや著明である(図15)。

2) 切片標本所見

低体温下照射群6時間後では、核濃縮、核破片が数的に1500 r照射群よりもかなり多く認められ、また核のクロマチン減少ないしは消失、核の膨化も1500 r照射群より著明である。胞体の空胞化は少数であるが認められる(図16)。

24時間後では核破片および壊死細胞は増加し、それより軽度の変化でも核の空胞化、核の膨化が認められる。巨細胞形成、異常核分裂像も目立ちはじめ、間質には軽度の線維化がはじまっている(図17)。

48時間後になると壊死組織は更に広範囲になり、核の膨化、胞体空胞化、巨核細胞形成および異常核分裂像の出現が1500 r照射群よりも著しく、とくに巨細胞形成がかなり数を増してきている(図18)。

96時間後では部位によつては、著明な線維化が起り、そのため腫瘍巣は相互に疎に配列し、その構成腫瘍細胞は1500 r照射群に認められなかつた異型核巨細胞

胞あるいは著しく大きい巨細胞が認められるようになる(図19)。

上述の低体温3000 r照射群の変化に対して、常温下照射群では6時間後に核小体の膨化が低体温群より著しいが、その他の所見では大同小異の像を示し(図20)、24時間後では核空胞化は低体温群より高度である(図21)。また異常核分裂像の出現は低体温群の方が数的に多いが、48時間後では異型核巨細胞形成は数的に少ない(図22)。96時間後では常温下照射群でもかなりの線維化を認め、1500 r照射群に認められなかつた異型核巨細胞もかなり出現している(図23)。

第2節 DNA測定所見(図24)

第1項 対照実験

低体温施行群および常温群48時間後までの経時的DNA測定所見では、両群の間にとくに差異はなく8任意単位より34任意単位にひろがっている。

第2項 レ線照射群

それぞれ常温下、低体温下1500 rおよび3000 r照射群ともに照射後6時間、24時間および48時間を合計12群とし、各群3匹ずつ計36匹より各々 smear 5枚を作製し、そのうち2枚の smear を各々50個について

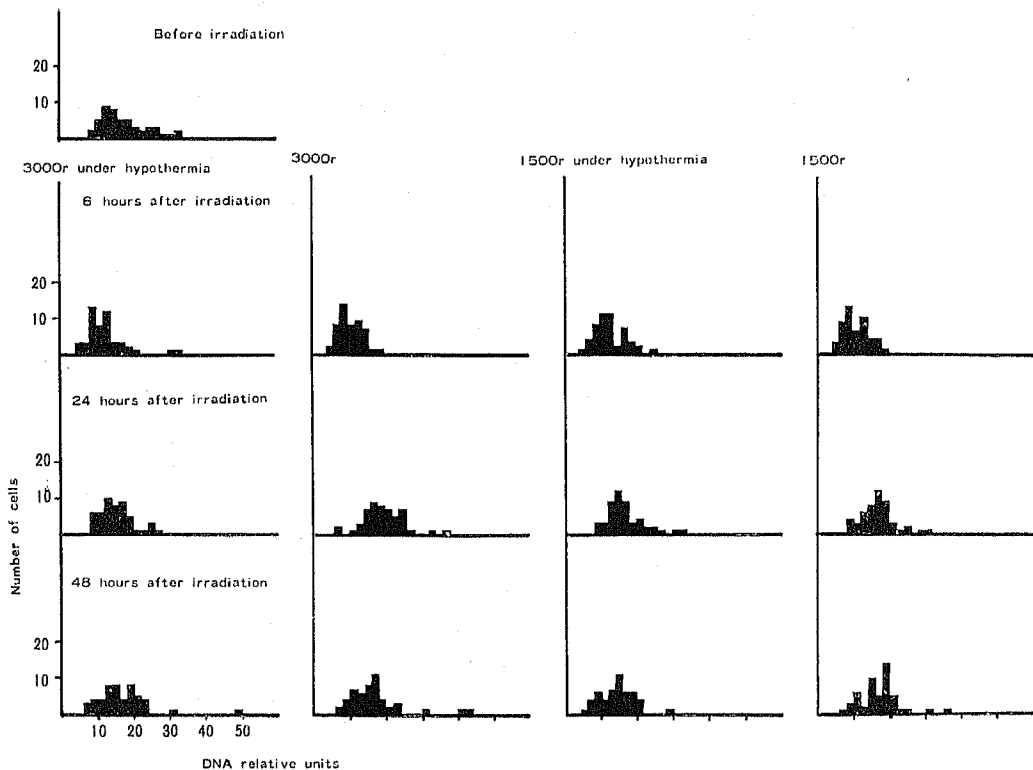


図 24

D N A の 変 動

DNAを測定した。測定にあたって核破片あるいは壊死を起しているものはさけた。

#### 1) 1500 r 照射群

低体温群、常温群ともに6時間後はDNA量の少ない核が多い。しかも24単位以上の核は少なく、48時間後では更にその傾向が強い。

#### 2) 3000 r 照射群

低体温群、常温群ともに1500 r 照射群と同様に6時間後DNA量の少ない核が多く、24時間後にはDNA量の多い核が常温群に多くなるが24任意単位のところ急に山がきれている。高単位核は低体温下照射では6時間後より現われるが常温下照射では24時間後より現われる。

### 第4章 総括並びに考按

悪性腫瘍の放射線治療の際の一つの重要な問題と見做されるものに悪性腫瘍の放射線に対する感受性という問題がある。放射線感受性を決定する因子には、照射する放射線の側のもの、悪性腫瘍組織の存在する環境に因るようなものがあるのは勿論であるが、この他に悪性腫瘍自体に基づく問題もある<sup>20)</sup>。

腫瘍細胞の放射線感受性は照射時に細胞周囲に溶存する酸素の有無および酸素量によつて著しく影響をうけているが<sup>18)21)22)</sup>、腫瘍細胞は正常細胞に比較して、低酸素状態にあると考えられているので<sup>18)19)</sup>、腫瘍の放射線感受性を増加させるには腫瘍組織自体の酸素圧を高くするか、あるいは健常組織の酸素圧を低下させ線耐容量を高くすることにある。後者の方法として梅垣は低体温法を導入した<sup>23) 26)</sup>。低体温では物質代謝の低下、酸素消費量の減少など常温時とは著しく異つた状態となり、体温の下降とともに血液の酸素解離曲線は左方に移動し、ヘモグロビンから酸素が解離し難くなると<sup>43)44)</sup>、健常組織との酸素分圧の差が少なくなり相対的に腫瘍組織の酸素分圧を高めることになっている。

吾が教室の荒木<sup>45)</sup>は、担 Brown-Pearce 腫瘍家兎を使用して健常組織と腫瘍組織の酸素圧をポーログラフ法により測定した結果、中等度低体温下酸素付加群では相対的に健常組織圧が腫瘍組織に比し低下しないが、直腸温 29°C 以下になると相対的に腫瘍組織の酸素圧が高まり、自然呼吸群では中等度低体温でも腫瘍組織相対酸素圧が健常組織のそれに比して高まるとしている。

低体温下の放射線の影響については、恒温動物で<sup>14)23) - 25)31) - 34)36) - 38)</sup>多くの実験的研究が行なわれているが腫瘍組織については Weiss<sup>37)</sup>が正常組織を保護

し、選択的に腫瘍の放射線感受性を高める可能性もあるとし、また実験的には担瘤ラットについてこの方法を行ない延命効果があつたとしている<sup>38)39)</sup>。

さて悪性腫瘍に対する放射線の影響のうち病理組織学的所見に関する文献としては、1903年 Perthes は放射線照射による癌組織および細胞の変化として細胞の空胞化、核の難染色、多核形成などを認めているが、その後人体の癌、実験腫瘍などでも同様多数の報告がある。これを要約すれば、照射された腫瘍細胞に見られる変化は、一時的可逆性の変化として細胞分裂の抑制、分裂細胞に見られる核分裂の遅れなどであり、永続的不可逆性の変化として重要なのは染色体に起る変化であり、形態的变化は染色体の切断、粘着性増大などである。一方腫瘍の発育のために必要な要素である間質組織（結合織および血管）に対する影響のうち結合織に見られる変化は常に二次的であり、血管にはかなり早期に変化が見られる。腫瘍細胞の減少とともに線維芽細胞の新生が盛んになり線維化するにつれて瘢痕化の状態となる。即ち残存腫瘍組織は島状に散在して次第に増殖する結合織にとりかこまれて消失して行くとの説もある<sup>40)</sup>。

著者は吉田肉腫腹水を大腿皮下に移植して腫瘍を作り検討したが、吉田肉腫に対する放射線の作用については以前から数多くの報告があり、皮下移植腫瘍については、永野<sup>41)</sup>は一時に100 r から5000 r 照射して、2000 r 照射後4日目に多核巨細胞の出現を認め、1000 r 照射後5日目に線維芽細胞、組織球が拡張した血管とともに粗な被膜状をなしているのを認めている。巨細胞の出現に関して Melnick<sup>42)</sup>は Flexner-Jobling carcinoma, Jensen sarcoma の照射実験で本細胞の出現を認めている。高橋<sup>46)</sup>は滝沢肉腫を用い、一時大量照射(3000 r)では早期に高度の間質反応が見られ、巨細胞出現は一時大量照射したものでは少量照射群より早期に多数出現するのに対して、照射後短時日のものでは大量一時照射群より少量照射群の方が多数出現すると報告している。腫瘍に対して低体温下に照射し病理組織学的に検索したものに津田<sup>47)</sup>、梅垣の報告があるが、詳細な検索を加えたのは著者の実験が初めてであろう。

即ち1500 r 照射群の低体温では、照射後24時間で線維化を認めるが、常温群では認められず、48時間後では低体温群に巨細胞が多く線維化も著明である。3000 r 照射の低体温群でも6時間後巨細胞を認め、24時間後線維化が始まるが、その程度は常温群よりは高度であり48時間、96時間後でも線維化は低体温群の方が強度である。

Melnick は腫瘍細胞に放射線を照射した場合、生き残った細胞は変形して巨細胞を形成し最後には石灰化し死滅すると述べ、巨細胞形成は細胞中の遺伝物質 (hereditary material) に変化が生じたためであると報告しているが、著者の実験では照射後の時間が短いため石灰化をみる事ができなかった。当教室の窪田<sup>⑧</sup>は、皮下移植吉田肉腫に低体温ならびに常温下にレ線を照射し腫瘍の均等浮遊液をつくり、これを更に他のラツテに移植したところ、3000 r 以上では低体温群と常温群との間で移植率に差がないが、2000 r 以下の場合には低体温群に移植率が高いことを認めた。著者の実験でも3000 r 照射群にみられる変化は1500 r 照射群より高度であり、3000 r 照射後92時間後では低体温群と常温群の間に著しい差異が認められないことから窪田の実験結果が首肯しうる。

放射線癌瘵化の問題に関しては、この発現過程が腫瘍細胞破壊の二次的現象として、あるいは間質の放射線による刺戟作用としているものもあるが、網野<sup>⑨</sup>は動物実験により腫瘍細胞の破壊に伴う二次的修復現象であると結論している。著者の実験では照射後の時間が短いため結論を下すことはできないが、照射後24時間にして線維化が起り始めることを考えると、必ずしも二次的修復現象のみでは説明し得ない面もある。小山<sup>⑩</sup>は皮下組織に対するレ線の作用を二十日鼠を用いて実験し、従来結合組織は放射線感受性の低いものと考えられていたが、機能的に相当に感受性があり、少量では線維芽細胞および組織球の増加、中等量では著明な陰性期を経て増加し、大量では減少の一途を辿り麻痺状態となると報告している。低体温下に3000 r の大量照射をすると腫瘍細胞の変性像が常温下照射と大差ないのに間質組織が障害されないことは注目すべきである。

細胞内のDNA量に関して次のようなことが知られている<sup>⑪⑫-⑮</sup>。

- 1) 正常な生理状態のもとでは、各細胞単位のDNA量は染色体数と非常に密接な関係がある。
- 2) 同一種類の生物においては、DNA量に一定性がある。
- 3) DNA量は染色体の倍数化、または分裂時期によつて変化する。

悪性腫瘍については、腫瘍細胞と正常細胞との間に大きな変化がないとするもの、および腫瘍細胞のDNA量は正常細胞に比較して多いとするものがある。しかし多くの研究は、腫瘍細胞ではDNA量の標準偏差が一般に大きい値を示し、その腫瘍の性格を形成する一群の細胞がある。即ちstem cell<sup>⑯⑰</sup>がある

としている。

吉田腹水腫瘍細胞に関しても、内海<sup>⑱</sup>らが顕微分光測光法を用いて2倍体、4倍体に相当するDNA量を含む二つの部分に細胞の分布ピークがあることを報告している。著者の実験でも12任意単位および24任意単位の部に頂点がある。

さて放射線照射のDNAに対する影響に関しては、Butler<sup>⑲</sup>が紹介しているが、その研究方法にしても病理組織学的にFeulgen反応や染色を利用して、また<sup>14</sup>C、<sup>32</sup>Pをtracerとしてradioautographicに<sup>⑳㉑</sup>、またはこれら放射性物質のTurnoverを化学的定量に測定して<sup>㉒㉓</sup>、組織核酸の放射線に対する影響をしらべている。病理組織学的にFeulgen反応を応用した2～3について述べると、Stowell<sup>㉔</sup>は4000 r照射ではDNA合成は減少するが、2000 rでは変化なく、照射後大型の細胞が出現するのは細胞外液のinhibition、あるいは細胞代謝のretentionによるとし、Killander<sup>㉕</sup>によればDNAは増加するが分裂前期までの値であり、照射によりDNA合成中の細胞は減少するとしている。その他Graham<sup>㉖</sup>、永井<sup>㉗</sup>、Caspersson<sup>㉘</sup>らの研究がある。吉田腹水肉腫に放射線照射してDNAを観察したものは多数あるが<sup>㉙㉚-㉛</sup>、高橋ら<sup>㉜</sup>の実験では、100 r、200 rおよび500 r照射してDNAは100 r照射1時間後増加し、3時間後に照射前値となり、200 r照射では6時間後増加するが、500 rでは変化しないとしている。三浦<sup>㉝</sup>は500 rを全身照射してDNA-phosphorus(以下DNA-Pと略する)は照射後24時間で著しい減少を示したとし、特に細胞1個あたり平均核酸含量は細胞が破壊されない限りではDNA-P量には変動がないとしている。永井<sup>㉗</sup>は吉田腹水肉腫ラツテに500 r全身照射後1、3、24時間および48時間に測定した腹水核酸含量平均変動率は、照射後24並びに48時間後にはDNAは著しく減少しているが、照射後腹水中から壊れていない細胞だけを定量した細胞1個あたりの平均核酸含量はDNA増加がみられ、全体としての組織の核酸含量が減少するのは個々の細胞の核酸含量が減少するためではないとしている。

その他多数の研究から、細胞分裂の阻害すなわちDNA合成の阻害という考え方は正しくないように思われる。即ち多くの実験の結果、放射線照射による有糸分裂の変化は照射直後から現われるのに、DNA合成の低下がそのあとで見られることなどから、照射による核酸合成の低下はその合成系そのものの放射線阻害よりも細胞分裂の遅れ、または細胞の死のための結果と思われる。

著者の実験は、照射後壊れていないと思われる細胞について定量したものでありDNA合成に関して検討することはできないが、3000 r 照射群では常温群24時間と低体温群48時間がやや似た形を示し、常温群48時間後は対照と全く反対の細胞即ち24任意単位側に山が認められ、1500 r 照射群でも3000 r 照射群と同様の傾向が認められる。24任意単位以上の核の存在については、3000 r 照射群では低体温群に6時間後より認められるのに対し、常温群では24時間後より認められ、1500 r 照射群でも同様な傾向があるが数的には3000 r 照射群に多い。以上より低体温照射群の方が常温照射群よりも残存腫瘍細胞の分裂が遅延するものとも考えられる。

Richard and Atkin<sup>③④</sup>が指摘しているように Caspersson らの実験は全身1250 r の照射で、その成績にみられるように doubling up 即ち細胞分裂をとまなわぬ核造成 reconstruction がみられない。これは巨細胞形成のないためと思われ<sup>⑤</sup>、DNA量の高単位核の出現は動物腫瘍よりも人腫瘍に endomitosis が起きやすいためか、あるいは照射状態即ち線量、線量率、酸素圧の状態のためかは不詳であるとしている。

著者の実験で、低体温照射群にDNA高単位核が多いが、腫瘍細胞、正常細胞に対する低体温の影響については、Verwoerd<sup>⑥</sup>らは4°Cに1週間ラットを冷すと adrenal medulla のDNA量は増加するが復温すると、始めの2日間は低単位となるとし、中村ら<sup>⑦</sup>は吉田腹水肉腫を-10°Cに数分間保つても肉腫細胞に影響のないこと、Kiga ら<sup>⑧</sup>は酵母細胞を用い照射前に24時間低温処理すると障害を強めたとしている。著者の実験は20~24°Cの温度であり、肉腫細胞に対して特に影響が認められなかつた。

以上低体温下照射に関して、腫瘍細胞に与える変化を病理組織学的に、またDNA量の面より詳細に検討したが、なお多くの問題が残されており、今後も種々の面より検討する必要があるように思われる。

## 第5章 結 語

雄性呑竜系ラットに移植した吉田皮下移植肉腫に、低体温下に一時大量照射を行ない、腫瘍に与える影響を検討した結果、次の結論を得た。

1) 組織学的に低体温下1500 r 照射24時間後に、腫瘍間質に線維化を認め始めるが、常温下では48時間後より認められる。

3000 r 照射群では、低体温群では照射後24時間で線維化を認め、48および96時間後の線維化も低体温群で

は強い。

2) 巨細胞出現は、1500 r 照射48時間後では常温群より低体温群に多い。

3000 r 照射群では、低体温群に6時間後より巨細胞を認め、常温群では24時間後に出現する。

3) 腫瘍細胞の変化は、1500 r 照射群では低体温群と常温群との間に差があり常温群に強い。

3000 r 照射群では、低体温群と常温群との間に差がないように思われる。

4) 照射後、壊れていないと思われる腫瘍細胞核のDNAを測定した結果、低体温群、常温群ともに1500 r、3000 r 照射後6時間では12任意単位側の核が多いが、時間の経過とともに右方に移動し、低体温下照射48時間後と常温下照射24時間後とはDNA量からみた腫瘍細胞はほぼ同様の組成と思われ、低体温下照射では細胞分裂が遅延すると考えられる。

DNA高単位核は、低体温下照射では照射後6時間より現われ、常温下照射では24時間後より現われる。

以上の結果は、1500 r 照射群より3000 r 照射群に著明である。

以上より、低体温下照射は常温照射に比較して、1500 r では健常組織に与える障害は勿論少ないが、腫瘍細胞への効果もやや劣る。しかし3000 r の大量照射になれば、健常組織への障害は少ないにもかかわらず、腫瘍細胞への影響は強まり、低体温下照射も常温下照射に劣ることなく、効果あるものと思われる。

## 文 献

- ①Fay, T. and Henny, G. C.: Surg. Gynec. & Obst., 66: 512, 1938
- ②Smith, L. W. and Fay, T.: Am. J. Clin. Path., 10: 1, 1940
- ③Niazi, S. A. and Lewis, F. J.: Ann. Surg., 47: 264, 1958
- ④Loe, J. M., et al.: J. A. M. A., 179: 435, 1962
- ⑤Leone, L. A., et al.: Cancer Chemotherap. Rep., 20: 127, 1962
- ⑥Shingleton, W. W. and Smith, A. G.: Arch. Surg., 32: 400, 1961
- ⑦Bloch, M., et al.: Lancet, 2: 906, 1961
- ⑧永井春三: 最新医学, 13: 1781, 1958
- ⑨永井春三: 総合臨床, 6: 26, 1957
- ⑩Dognon, A., et al.: Cr. Soc. Biol., 107: 1501, 1931
- ⑪Strangeway, T. S. P., et al.: Proc. Roy. Soc., 102: 9, 1927
- ⑫Cook, E. V.,: Radiology, 32: 289, 1939
- ⑬Smith, F., et al.: Science, 113: 686, 1951
- ⑭Benevenuto, R., et al.: S. Forum, 10: 558, 1959
- ⑮Patt, H. M., et al.: Am. J. Physiol.,

- 155:388, 1948 ⑩足沢三之介:日医放会誌, 15:161, 1957 ⑪芦沢 昭:日医放会誌, 19:1416, 1959 ⑫Gray, L. H., et al.: Brit. J. Radiol., 26:638, 1953 ⑬Thomplinson, R. H., et al.: Brit. J. Cancer, 9:539, 1955 ⑭Conger, A. D.: Radiology, 66:63, 1956 ⑮Churcill-Davidson, I., et al.: Brit. J. Radiol., 30:406, 1957 ⑯Bloom, H. J. G., et al.: Nature, Lond., 192:232, 1961 ⑰梅垣洋一郎他・日医放会誌, 21:460, 1961 ⑱梅垣洋一郎・他:日医放会誌, 21:462, 1961 ⑲梅垣洋一郎・他:日医放会誌, 22:1327, 1961 ⑳森脇大五郎・他監修:放射線生物学, 1959, 裳華房, 東京 ㉑Gray, L. H.: Brit. J. Radiol., 30:403, 1957 ㉒菱田豊彦:日医放会誌, 19:105, 1959 ㉓Scott, O. C. A.: Brit. J. Cancer, 11:130, 1957 ㉔Hultborn, K. A., et al.: Acta Radiologica, Stockholm, 42:475, 1954 ㉕林家資:信州医誌, 12:460, 1963 ㉖大矢 明:信州医誌, 13:722, 1964 ㉗小山田恒雄:信州医誌, 13:590, 1964 ㉘斎藤元康:信州医誌, 13:698, 1964 ㉙山本英敏:信州医誌, 13:745, 1964 ㉚仲座 勇:信州医誌, 13:783, 1964 ㉛Hotchkiss, R. D.: Nucleic Acid, 2:476, 1955 ㉜Butler, J. A. V.: Radiation Research, 4:20, 1956 ㉝Davidson, J. N.: The Biochemistry of the Nucleic Acid, Methuen & Co., London ㉞江上不二夫:核酸及び核蛋白質 下巻, 30, 1951, 共立出版, 東京 ㉟Naora, H.: Exptl. Cell Res., 8:259, 1953 ㊱内海耕三・他:細胞化学シンポジウム, 10:221 ㊲Blair, E.: Clinical Hypothermia, McGraw-Hill Book Co. ㊳Little, D. M.: Anesthesiology, 20:842, 1959 ㊴荒木謙二:信州医誌, 14:753, 1965 ㊵Evans, T. C., et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 46:662, 1941 ㊶Evans, T. C., et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 47:438, 1941 ㊷Evans, T. C., et al.: Radiology, 38:201, 1942 ㊸Storer, J. B., et al.: Am. J. Physiol., 171:341, 1952 ㊹Allen, F. M.: Am. J. Roentg. & Rad. Therapy, 73:70, 1955 ㊺Hornsey, S.: Proc. Roy. Soc., 147:547, 1957 ㊻Connaughton, P. J., et al.: Cancer, 14:1060, 1961 ㊼Marz, L., et al.: Nature, 189:677, 1961 ㊽Weiss, L.: Endocrin., 19:22, 1959 ㊾Weiss, L.: Brit. J. Radiol., 33:32, 1960 ㊿Weiss, L.: Int. J. Rad. Biol., 2:20, 1960 ①Weiss, L.: Brit. Med. Bull., 17:70, 1961 ②Weiss, L.: Int. J. Rad. Biol., 3:149, 1961 ③Ashwood-Smith, M. J., et al.: Nature, 200:46, 1963 ④谷川福夫:日医放会誌, 18:91, 1958 ⑤足沢三之介・他:日医放会誌, 21:463, 1961 ⑥足沢三之介・他:日医放会誌, 22:602, 1962 ⑦永野 勉:日医放会誌, 20:749, 1960 ⑧Melnick, P. J.: Arch. Pathol., 23:757, 1937 ⑨高橋節子:東京医科大学雑誌, 19:1363, 1961 ⑩津田達雄:信州医誌, 13:816, 1964 ⑪窪田貞喜:信州医誌発表予定 ⑫網野三郎:東京医科大学雑誌, 17:193, 1959 ⑬小山 豪:日医放会誌, 11(3):40, 1951 ⑭小島吉雄:日本臨牀, 19:2295, 1961 ⑮Leuchtenberger, C., et al.: Am. J. Pathol., 30:65, 1954 ⑯松村清二・他:放射線遺伝学, 1964, 裳華房, 東京 ⑰Barder, S.: J. Biophysic Biochem. Cytol., 5:217, 1959 ⑱Caspersson, J. O.: Cell growth and cell function, 1950, W. W. Norton and Co., INC ⑲Richards, B. M.: Nature, 175:259, 1955 ⑳Stowell, R. E.: Cancer Res., 5:169, 1945 ㉑永井春三:日本医事新報, 1537, 27, 1953 ㉒Killander, D., et al.: Exptl. Cell Res., 27:63, 1962 ㉓Killander, D., et al.: Exptl. Cell Res., 27:321, 1962 ㉔Graham, R. M.: Exptl. Cell Res., Suppl., 9:559, 1963 ㉕Caspersson, J., et al.: Cancer Res., 18:857, 1958 ㉖Atkin, N. B., et al.: Brit. J. Cancer, 13:773, 1959 ㉗Richards, B. M., et al.: Brit. J. Cancer, 13:788, 1959 ㉘Lajtha, L. G., et al.: Rad. Res., 8:1, 1958 ㉙S. R. Pelic and alma Howard: Rad. Res., 3:135, 1955 ㉚Lajtha, L. G.: Nature, 180:1048, 1957 ㉛渡辺哲敏:日医放会誌, 19:461, 1959 ㉜Gardella, J. W., et al.: Cancer Res., 15:529, 1955 ㉝高橋良吉・他:日医放会誌, 21:456, 1961 ㉞三浦貴士・他:癌, 48:1, 1957 ㉟森谷 寛:日医放会誌, 18:702, 1958 ①丸山 清:信州医誌, 8:1495, 1959 ②Verwoerd, C. D. A., et al.: Arch. de Biol., 74:51, 1963 ③中村 正・他:日医放会誌, 22:1131, 1963 ④Kiga, M., et al.:日医放会誌, 20:1621, 1960