

# 低体温麻酔下一時大量放射線照射に関する研究

## 第2編 臨床的研究

昭和41年11月16日 受付

信州大学医学部 星子外科教室

(主任: 星子直行教授)

千須和美太郎

### Studies on Single Massive Irradiation under Hypothermia

#### Part II. Clinical Study

Yoshitaro Chisuwa

Department of Surgery, Faculty of Medicine

Shinshu University

(Director: Prof. N. Hoshiko)

#### 第1章 緒言

著者は第1編で、ラツテに移植した吉田皮下肉腫を使用して低体温下にレ線を一時大量照射した際、腫瘍組織に与える影響を検討し、一時大量照射をすれば腫瘍に対しては低体温下でも常温下照射に劣ることなく効果のあることを報告した。

さて低体温下放射線照射を実際に臨床例に応用したのは、1961年 Blochら<sup>①</sup>で cerebral astrocytoma に照射して効果があつたと述べているが、頭部照射のため比較的少線量の照射にとどまり、大量照射の生体に与える変化を系統的に検討しているわけではない。その後足沢<sup>②</sup>、津田<sup>③</sup>は局所冷却照射法を臨床的にも試みているが、その作用機序からみれば著者の方法とは必ずしも同一ではない。

そこで著者は本編では、低体温下放射線照射を臨床例20例に応用した際の腫瘍に与える影響は勿論、血液、肝機能および皮膚組織に与える影響を系統的に詳細に検討したので、その概要を報告する。

#### 第2章 臨床的応用

##### 第1節 症例

現在までの本法施行患者20例であり、その内訳(表1)は直腸・肛門癌8例、皮膚癌3例、骨肉腫2例、頸部腫瘍3例、乳癌2例、肺癌1例および耳下腺癌1例で、このうち放射線照射のみを行なつたものは10例、術前照射を目的としたものは10例である。

各症例の放射線治療の概要は表2に示す如く20例、照射回数は26回におよんでいる。なおこの他、耳下腺悪性腫瘍として本法施行後病理組織学的に混合腫瘍と

表1 低体温麻酔下照射施行例

| No | 症例 | 性 | 年齢 | 臨床診断     | 治療方法       |
|----|----|---|----|----------|------------|
| 1  | 峰岸 | 男 | 36 | 左耳下腺癌    | 放射線+根治手術   |
| 2  | 南原 | 男 | 56 | 頸部細網肉腫   | // +頸部根治手術 |
| 3  | 竹内 | 男 | 51 | 左上肢皮膚癌   | // +左上肢切断術 |
| 4  | 田上 | 男 | 66 | 直腸癌      | // +根治手術   |
| 5  | 小松 | 女 | 54 | 右乳癌      | // +根治手術   |
| 6  | 山越 | 女 | 35 | 頭部皮膚癌    | // +摘除術    |
| 7  | 永川 | 女 | 45 | 左乳癌      | // +根治手術   |
| 8  | 赤羽 | 男 | 16 | 骨肉腫(右下肢) | // +右下肢切断術 |
| 9  | 宮本 | 女 | 50 | 左下肢皮膚癌   | // +左下肢切断術 |
| 10 | 宮川 | 女 | 60 | 直腸癌      | // +根治手術   |
| 11 | 徳武 | 男 | 46 | 直腸癌術後再発  | 放射線照射のみ    |
| 12 | 山岸 | 女 | 64 | 肛門癌      | //         |
| 13 | 倉知 | 男 | 61 | 直腸癌術後再発  | //         |
| 14 | 中沢 | 女 | 52 | 頸部腫瘍     | //         |
| 15 | 小沢 | 女 | 72 | 直腸癌      | //         |
| 16 | 伊東 | 男 | 31 | 頸部腫瘍     | //         |
| 17 | 中沢 | 男 | 17 | 直腸癌      | //         |
| 18 | 鳥羽 | 男 | 38 | 直腸癌      | //         |
| 19 | 古牧 | 男 | 62 | 右肺癌      | //         |
| 20 | 赤沢 | 男 | 39 | 右上肢骨肉腫   | //         |

診断されたものは除外した。また病理組織学的変化を比較するためとくに乳癌例1例に常温下に1000 rを1回照射している。

##### 第2節 麻酔方法

低体温麻酔の実施にあつては、まず患者の全身状態を血液、肝機能、腎機能および心電図より異常のないことを確かめた。前投薬としては2時間前に 1mg/kg

表 2 放射線照射の内容

| No. | 直腸温 (°C) | 放射線              | 照射部位及び方向   | 照射野 (cm) | F. S. D (cm) | 照射時間 (分) | 腫瘍線量 (r) |
|-----|----------|------------------|------------|----------|--------------|----------|----------|
| 1   | 27.9     | X                | 左耳下腺, 切線方向 | 10×15    | 40           | 50.6     | 1750×2   |
|     | 29.5     | X                | "          | 10×15    | 40           | 60       | 2000×2   |
| 2   | 28.4     | Co <sup>60</sup> | 頸部, 切線方向   | 8×8      | 33           | 30.5×2   | 1500×2   |
| 3   | 28.5     | X                | 左上肢, 2方向   | 8×8      | 40           | 14.3×2   | 1500×2   |
| 4   | 28.4     | Co <sup>60</sup> | 肛門部        | 9×10     | 33           | 75       | 1500     |
| 5   | 29.9     | Co <sup>60</sup> | 右乳部, 右腋窩部  | 7×10     | 33           | 37       | 1050     |
|     |          |                  |            | 10×12    |              | 37       | 1050     |
| 6   | 29.0     | X                | 後頭部, 切線方向  | 6×8      | 30           | 12×2     | 2500×2   |
| 7   | 29.0     | X                | 左乳部, 切線方向  | 10×12    | 40           | 16.5×2   | 500×2    |
| 8   | 27.2     | Co <sup>60</sup> | 大腿下部, 2方向  | 15×15    | 40           | 39.4×2   | 1500×2   |
| 9   | 29.0     | X                | 右足関節部, 2方向 | 6×6      | 30           | 12.5×2   | 2500×2   |
| 10  | 26.7     | Co <sup>60</sup> | 仙椎より直腸     | 10×10    | 33           | 114      | 2000     |
| 11  | 29.4     | Co <sup>60</sup> | 会陰部        | 8×10     | 33           | 95       | 1500     |
|     | 30.7     | Co <sup>60</sup> | "          | 10×10    | 33           | 81       | 1500     |
| 12  | 29.4     | Co <sup>60</sup> | 肛門部        | 6×9      | 33           | 75       | 2000     |
|     | 28.4     | Co <sup>60</sup> | "          | 6×9      | 33           | 75       | 2000     |
| 13  | 29.9     | Co <sup>60</sup> | 仙椎より直腸     | 4×10     | 33           | 95       | 1800     |
|     | 29.5     | Co <sup>60</sup> | 会陰部        | 5×9      | 33           | 101.5    | 1500     |
| 14  | 28.9     | X                | 頸部, 2方向    | 6×8      | 40           | 30       | 2000     |
|     |          |                  |            | 15       |              | 1000     |          |
| 15  | 29.9     | Co <sup>60</sup> | 肛門部        | 10×10    | 33           | 81       | 1500     |
| 16  | 27.8     | X                | 右頸部        | 20×20    | 50           | 48.6     | 2000     |
| 17  | 28.3     | Co <sup>60</sup> | 会陰部より直腸    | 6×8      | 33           | 88       | 1500     |
|     | 28.7     | Co <sup>60</sup> | 仙椎より直腸     | 7×10     | 33           | 82       | 1500     |
| 18  | 28.7     | Co <sup>60</sup> | 肛門部        | 10×10    | 33           | 75       | 2000     |
|     | 29.9     | Co <sup>60</sup> | "          | 10×10    | 33           | 75       | 2000     |
| 19  | 28.0     | X                | 右胸部, 振り    | 3×5      | 50           | 139      | 2590     |
| 20  | 29.0     | Co <sup>60</sup> | 右上肢        | 12×12    | 35           | 163      | 3080     |

のペントバルビタールの経口投与, 1時間前にクロールプロマジン 1mg/kg, 塩酸プロメタジン 1mg/kg, アトロピン 0.01mg/kg, デメロール 1mg/kgを筋注し, 就眠量のペントサルと Succinyl Choline Chloride (S. C. C.) の麻酔下で挿管し, 麻酔剤としてエーテルを用いた。ただ症例 No.14のみは頸部腫瘍が大きく挿管不能のため気管切開を行いウッドブリッジ螺旋チューブを用いて麻酔を行なった。冷却にはブランケット法および氷嚢法を応用し, Ⅲ期2~3相の深い麻酔状態に入ったのを冷却した。ブランケット, 氷嚢による冷却では直腸温は平均13分に1°C下降したので, 表3の如く平均所要時間は86.2分であり, after dropは2.21°Cであった。予定温度を30°Cとし, 冷却を平均直腸温31°Cで中止したが, after drop後直腸温は28.9°Cであり併せて低体温麻酔中の血圧, 脈搏および呼吸数の変動は表4に示した。また各例の放射線照射時直腸温は表2に示した。加温に際しては日立

表 3 平均所要時間

|                |        |
|----------------|--------|
| 冷却時間           | 86.2分  |
| 冷却中止より最低温となるまで | 60.5分  |
| 加温時間           | 227.0分 |
| 加温中止より最高温となるまで | 150.0分 |

表 4 低体温麻酔中の変動

|             | 直腸温 °C | 皮膚温 °C | 血 圧 mm.Hg | 脈搏 | 呼吸数 |
|-------------|--------|--------|-----------|----|-----|
| 低体温麻酔前      | 36.9   | 26.4   | 111~72    | 80 | 20  |
| 冷却中止時       | 31.0   | 25.7   | 98~69     | 71 | 16  |
| 冷却中止後最低温のとき | 28.9   | 23.6   | 97~60     | 67 | 16  |
| 加温終了時       | 34.1   | 27.0   | 105~65    | 81 | 18  |

製電気毛布および湯タンポを用いたが, 加温効果は44分に1°Cの上昇であり, その所要時間および経過は

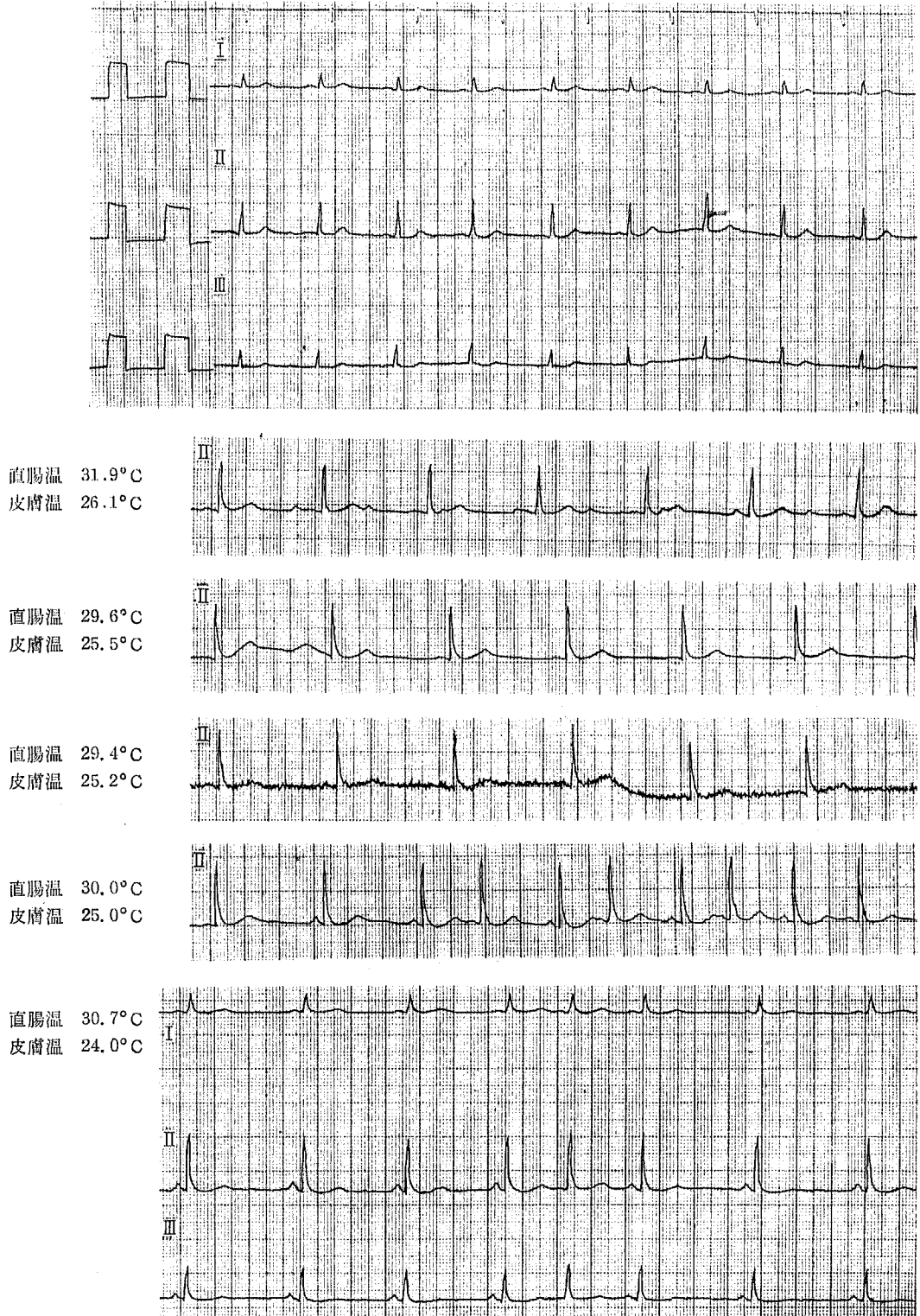


图 1

本法施行中 E. K. G.

表 3, 4 に示す如くで直腸温 32°C 頃より漸時麻酔を浅くして覚醒をはかり平均 34.1°C の直腸温で加温を中止し抜管した。

本法はコバルトおよびレ線照射室で行なわれるため麻酔医が入室し患者を管理することができないので、直腸温および皮膚温は電子検温計(電子医器研究所製)により、また心電図および呼吸は多用途監視記録装置(日本光電製)を使用し速隔操作を行なつたが症例中には、表 2 に記されている如く照射時間が長いため30分ごとに照射を中断して患者の全身状態をたしかめたものもあるが、一般には照射中も監視窓を通して患者の状態を観察した。

低体温麻酔中の心電図変化としては、期外収縮を認めたもの10例、脚ブロックを認めたもの2例あり、心室細動は認められなかつた。図1は症例 No.11の第1回本法施行中の心電図所見であるが、直腸温 31.9°C で左脚ブロックが認められたが、エーテル投与を中止して消失し、直腸温 29.4°C で shivering が起り、クロールプロマジンの追加により消失し、加温時より期外収縮が認められる。

第3節 照射方法 (表2)

低体温麻酔施行後、照射室に運搬し照射した。照射装置は島津製 ST 600 型コバルト固定深部治療装置および島津製信愛号で、照射条件は管電圧 180KVP, 管電流 15mA, フィルターは 0.5mm Cu+0.5mm Al であるが、症例 No.19には管電圧 200KVP, 管電流 25mA, フィルター 0.5mm Cu+0.5mm Al を使用し振子角240°, 有効域は 4×6cm であつた。

第4節 臨床検査

第1項 臨床検査方法

本法照射による影響を照射前、照射後3日、1週、2週、3週、4週および5週に検査したが、抗癌剤、輸血、手術などを行なつた場合は検査より除外した。採血は早朝空腹時に前腕静脈より行ない、赤血球数、白血球数および血小板数は耳介より採血し、同一人には同一のメランジュールおよび計算板を使用し計測した。白血球百分率も耳介より採血し計測した。主な検査の種類および方法は次の如くである。

1) 血液検査

- 血色素量：シアノメトヘモグロビン光電比色法
- 赤血球および白血球数：Thoma-Zeiss 型計算板を使用して目算
- 血小板数：Rees-Ecker 直接法
- ヘマトクリット値：
- 塗株標本染色：Gimsa 染色

2) 化学検査

- 血清蛋白質量：屈折計法
- A/G比：塩析ビュレット法
- 尿素窒素：Diacetylmonoxime 法
- N.P.N.：Kjeldahl-Nessler 法
- 総コレステロール：Zak-Henly 変法
- 血清酸・フォスファターゼ：Kind-King 法
- 血清アルカリ・フォスファターゼ：Kind-King 法
- 黄疸指数：Meulengracht 法
- チモール混濁試験 (T.T.T.)：Maclagan 法
- 硫酸亜鉛試験 (Z.T.T.)：Kunkel 法
- セファリン・コレステロール絮状反応 (C.C.L.F.)：
- プロムサルファレン試験：

第2項 臨床検査成績

症例を次の3群に分け検討した。

- 軀幹部照射：乳部および肺部を含めた胸部照射。
- 仙椎より直腸会陰部より直腸および肛門部照射。
- 頭頸部照射：
- 四肢照射：

1) 血色素量 (図2)

軀幹部および四肢照射群では照射後3日に減少の傾向が認められるが以後一定の傾向を示さない。

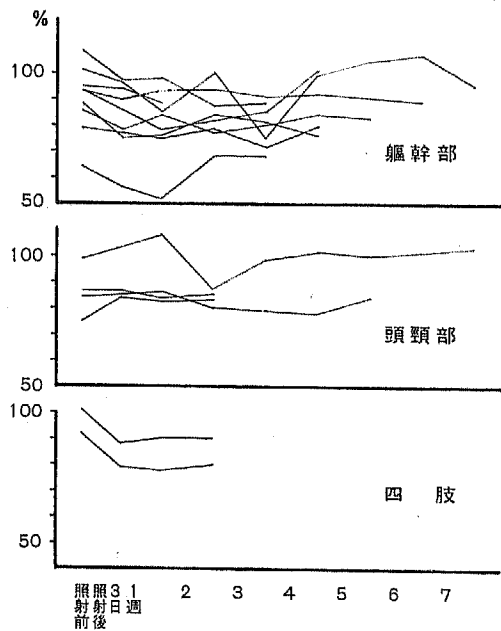


図2 血色素量

2) 赤血球数 (図3)

3群とも一定の傾向が認められない。

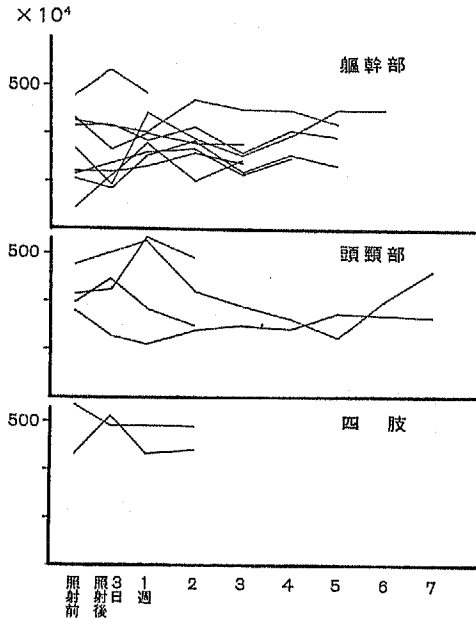


図3 赤血球数

3) 白血球数および白血球百分率

3群の本法施行前平均は6,788であり、白血球数の変動率を示すと図4の如く、軀幹部照射群では照射後一時減少するが、その後回復し、4週頃照射前値に近づく。更に白血球百分率(図5)をみると中性好性白血球には一定の傾向が認められないが、リンパ球は照射後3日目に減少し以後前値に復する傾向がみられ、単球には一定の傾向が認められない。また幼若細胞あるいは異型細胞は認められなかった。

4) 血小板数

3群の本法施行前は平均 $19.8 \times 10^4$ であり、血小板数の変動率を示すと図6の如く、3群ともに減少する傾向を示すが、そのうち軀幹部照射群では照射後3日に減少し、1週より増加の傾向が認められ以後前値に近づく。頭頸部照射では照射後2週まで減少の傾向が認められる。四肢照射では減少の傾向は少ない。

5) 血清蛋白質量 (図7)

特に一定の傾向は認められない。

6) N.P.N.および尿素窒素 (図8)

特に変化なく腎機能の障害は認められない。

7) 血清酸・フォスファターゼ値

(キング・アームストロング値) (図9)

軀幹部照射、四肢照射群に各1例ずつ照射後3日に急激に下降をしたものがあるが、一般には一定の傾向は認められない。

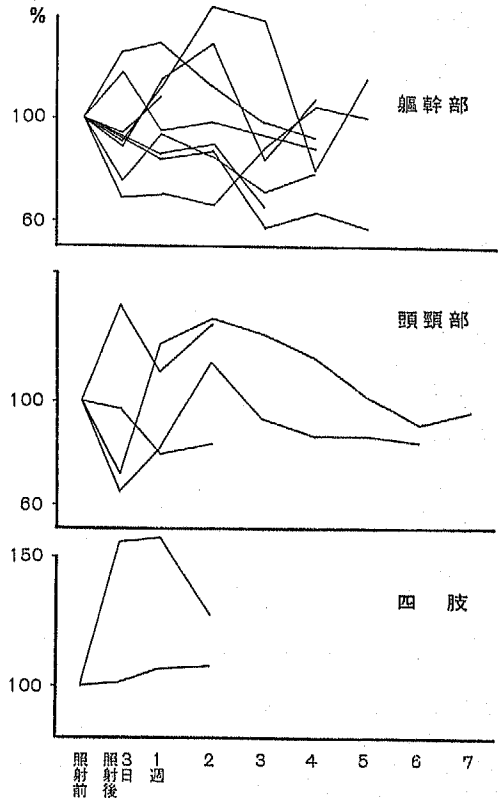


図4 白血球数の変動率 (%)

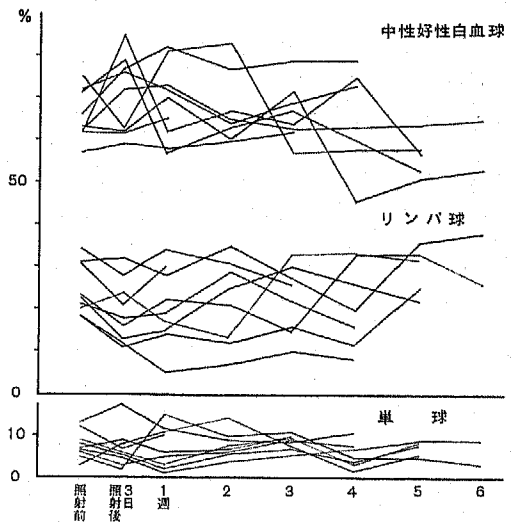


図5 白血球百分率

8) 血清アルカリ・フォスファターゼ値

(キング・アームストロング値) (図10)

3群ともに変動は軽微で正常範囲内にとどまり、

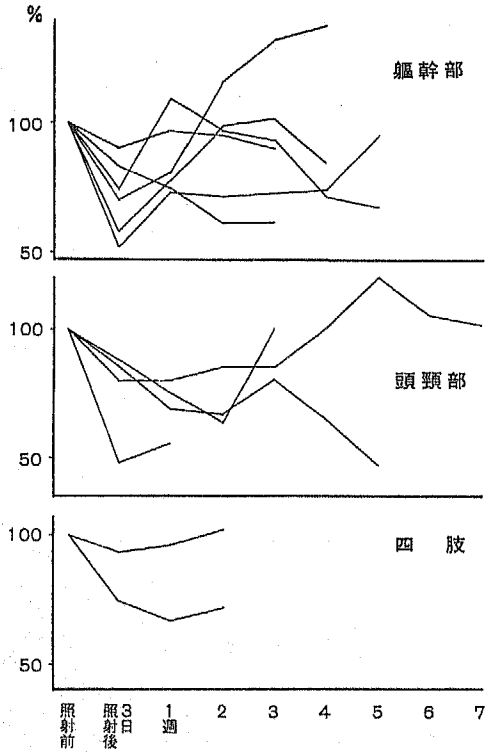


図6 血小板数の変動率 (%)

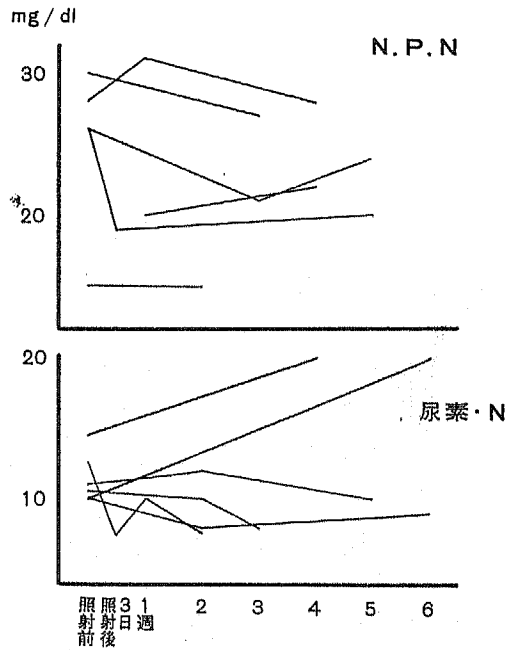


図8 N.P.N. および尿素窒素

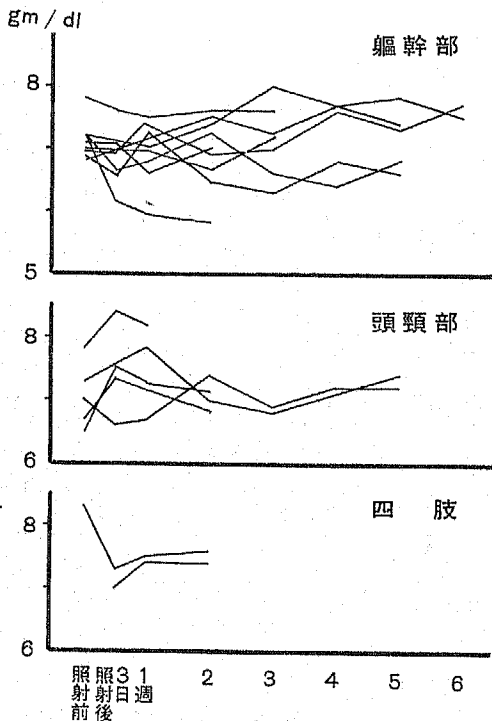


図7 血清蛋白質量

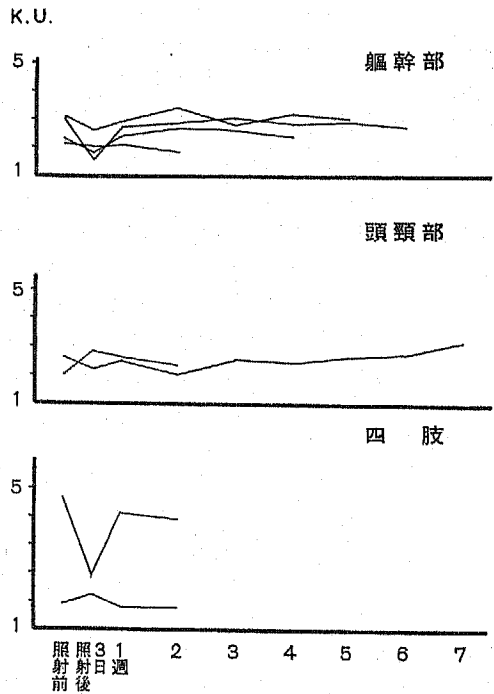


図9 血清酸・フォスファターゼ値

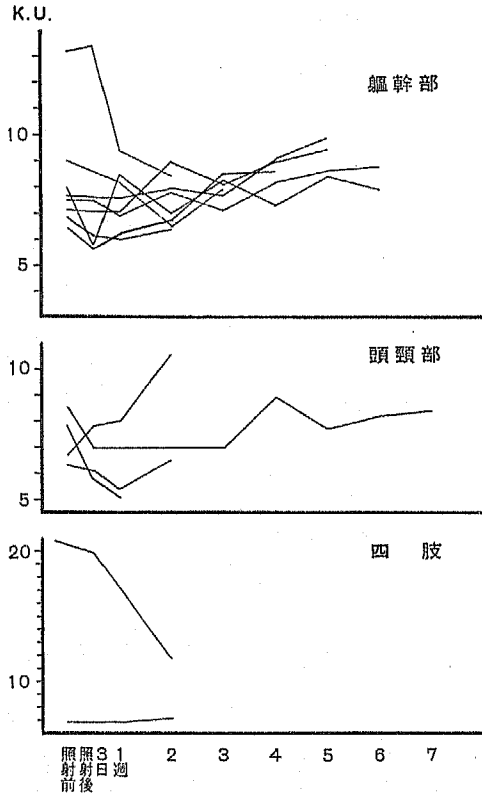


図10 血清アルカリ・フォスファターゼ値

一定の傾向は認められない。

9) 血清総コレステロール値 (図11)

2~3 の例を除いては大半が正常範囲内の変動を示すが、ただ軀幹部照射群のみでは照射後一時増加したのち2~3週後に軽度の減少を示し、再び4~5週後頃増加してのち減少しはじめる傾向がある。

10) T.T.T. および Z.T.T.  
(図12 (1) および (2))

多くは正常範囲内の変動である。

11) プロムサルファレン試験 (表5)

照射後の変動は軽く、とくに増悪の傾向は認められない。

表5 プロムサルファレン試験 (30分値)

| 症例    | 照射前  | 1週 | 2週  | 3週 | 4週 |
|-------|------|----|-----|----|----|
| No.11 | 2    |    |     |    | 3  |
| 12    | 5    |    | 8   |    |    |
| 13    | 3, 5 |    |     |    |    |
| 17    | 8    | 7  |     | 5  | 5  |
|       | 5    |    | 2   |    |    |
| 20    | 8    |    | 2.5 |    |    |

(%)

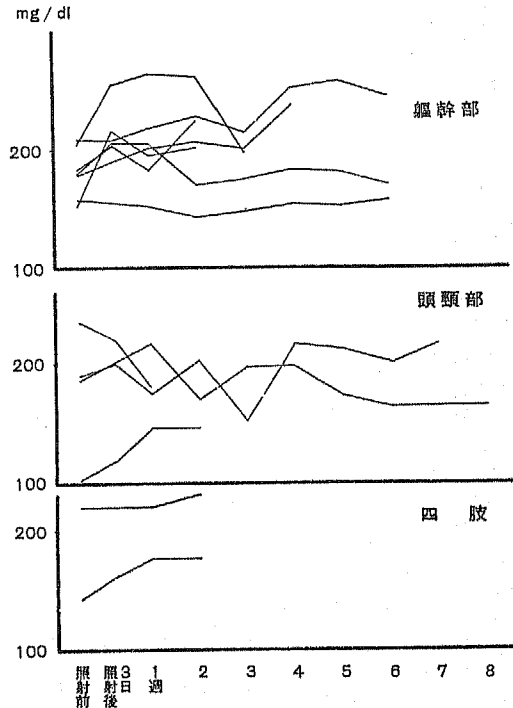


図11 総コレステロール値

M.U.

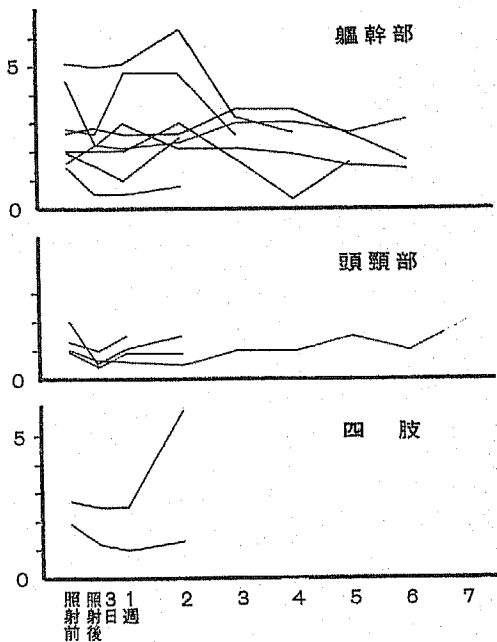


図12 (1) T.T.T.

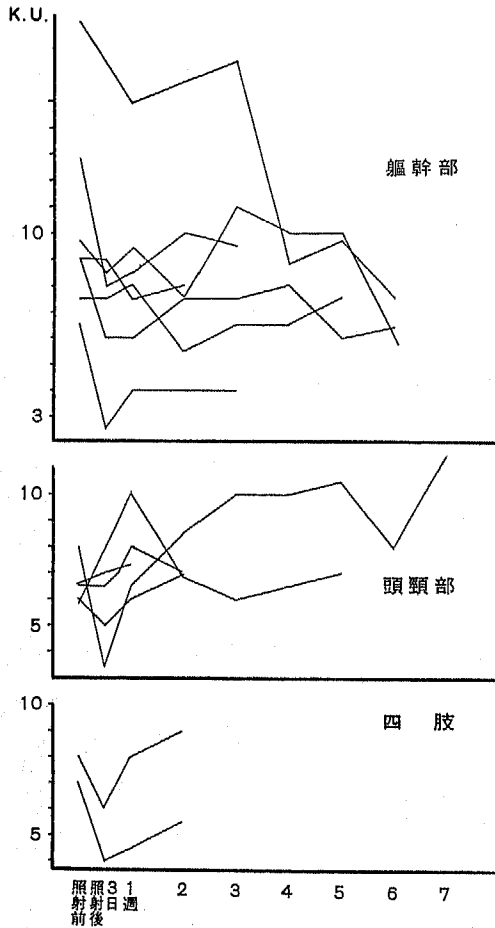


図12 (2) Z. T. T.

12) C.C.L.F.

陽性転化例を認めない。

13) その他の諸検査

全血比重, 血漿比重, A/G比, ヘマトクリット値および尿検査についても顕著な変化なく, また血清電解質にも異常は認められなかつた。

第5節 照射効果および局所変化

第1項 照射効果

各症例の愁訴および照射後経過を表6に示したが, 不変8例, 愁訴の改善されたものは12例である。そのうち放射線照射のみのものは術後再発例あるいは手術不能例であり, 特に症例 No.11, 13, 15, 17および18は疼痛が強かつたが本法施行後第1日より愁訴の消失あるいは改善が認められた。症例8は右大腿部骨肉腫で腫脹, 疼痛高度でほとんど身動きできなかつたが照射後第1日には腫脹は軽減しなかつたが疼痛は全く消失した。

本法施行後観血的療法を行なつた症例についてみると, 症例 No.1は照射前皮膚および基底との癒着は高度で腫瘍は10×8×4cmと大きく手術不能と思われたが照射後縮小し7×5×2cmとなり, 第1回照射後7週目に更に2回目の照射を行なつた。その結果腫瘍は3.5×3.5×2cmとなつたが照射部皮膚には糜爛がみられたため糜爛治癒後に根治手術を行なつている。症例 No.2では頸部を除き他部にはリンパ腺腫脹が認められなかつたので本法を応用し, 図13の如く腫瘍は急速に縮小したので2週目に頸部根治手術を施行している。

なお全例にレントゲン宿酔は全く認められなかつた

表 6 照 射 後 経 過

| No. | 愁 訴              | 照 射 後 経 過        |
|-----|------------------|------------------|
| 1   | 左耳下腺部腫瘍          | 腫瘍著明に縮小し手術可能となる  |
| 2   | 頸部腫瘍             | 腫瘍著明に縮小し手術可能となる  |
| 3   | 左上肢潰瘍            | 悪臭消失             |
| 4   | 肛門よりの出血          | 不 変              |
| 5   | 右乳部腫瘍            | 不 変              |
| 6   | 後頭部潰瘍性腫瘤         | 不 変              |
| 7   | 左乳部潰瘍性腫瘤         | 肉芽清浄となる          |
| 8   | 右大腿部腫脹および疼痛      | 疼痛消失             |
| 9   | 左上肢潰瘍            | 不 変              |
| 10  | 肛門よりの出血          | 不 変              |
| 11  | 会陰部および仙椎部疼痛      | 疼痛消失             |
| 12  | 肛門部腫瘍および出血       | 腫瘍縮小             |
| 13  | 両下肢疼痛, 排尿困難および血便 | 疼痛, 排尿困難および血便消失  |
| 14  | 頸部腫瘍             | 不 変              |
| 15  | 会陰部および仙椎部疼痛      | 疼痛消失             |
| 16  | 頸部腫瘍             | 腫瘍ほとんど消失         |
| 17  | 排尿困難, 仙椎部疼痛      | 排尿困難ほとんど軽快, 疼痛消失 |
| 18  | 会陰部および仙椎部疼痛      | 疼痛消失             |
| 19  | 右腋窩部腫脹           | 不 変              |
| 20  | 右上肢腫瘍            | 不 変              |



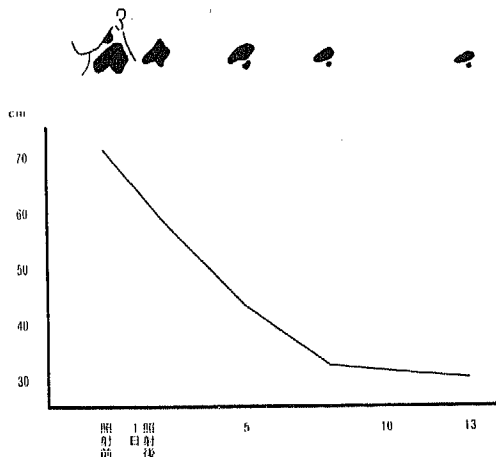


図13 腫瘍縮小経過 (プラニメーター測定)

ことは興味あることであつた。

第2項 局所変化 (表7)

本法施行後第1日には全症例に照射野に紅斑が認められ、5日~1週後頃消失するが、第3週頃には軽度の色素沈着を残す。

しかし本法1回照射例のうち No.14では左頸部に1000 rを照射して色素沈着のみを残したが、2000 r照射した右頸部照射野は第3週頃より水泡を形成し第4週頃より更に糜爛を生じたが潰瘍を形成することなく、糜爛部に点状に散在する上皮の島より表皮が再生して白斑を残し治療している (図14, 15)。

2回照射した No. 1, 11, 12, 13, 17および18のうち耳下腺部照射の No. 1は第1回照射後2週頃より水泡形成後糜爛を生じ、6週頃には白斑と耳介後部頭皮の禿毛状態を残した。No.11および13は第1回照射後色素沈着のみを残したが第2回照射後は水泡を形成し糜爛を生じている (図16)。糜爛部は白斑を残さず治療した。

第6節 病理組織学的検索 (表8)

病理組織学的に検索しえたものは13例であり、本法施行前後の病理組織像を比較できたものは4例である。各症例は10%フォルマリン固定後ヘマトキシリン・エオジン染色, Elastica van Gieson 染色, あるいは一部には鍍銀染色を行なつた。

照射前後の病理組織像を比較検討できた症例にみられた特徴は、間質組織即ち結合組織の壊死とか手細管拡張などの反応が腫瘍

表7 照射野皮膚の肉眼所見

| No. | 紅斑 | 色素沈着     | 水泡形成       | 糜爛         | 潰瘍     | 白斑  |
|-----|----|----------|------------|------------|--------|-----|
| 1   | +  |          | 2 W<br>2 W | 3 W<br>3 W | -<br>- | 6 W |
| 2   | +  | 3 W      | -          | -          | -      | -   |
| 3   | -  | -        | -          | -          | -      | -   |
| 4   | +  | 3 W      | -          | -          | -      | -   |
| 5   | +  | -        | -          | -          | -      | -   |
| 6   | -  | -        | -          | -          | -      | -   |
| 7   | -  | -        | -          | -          | -      | -   |
| 8   | +  | -        | -          | -          | -      | -   |
| 9   | -  | -        | -          | -          | -      | -   |
| 10  | +  | 3 W      | -          | -          | -      | -   |
| 11  | +  | 3 W<br>- | 1 W        | 2 W        | -      | -   |
| 12  | +  | 3 W      | -          | -          | -      | -   |
| 13  | +  | 3 W<br>- | 1 W        | 2 W        | -      | -   |
| 14  | +  | 3 W      | 3 W        | 4 W        | -      | ?   |
| 15  | +  | 3 W      | -          | -          | -      | -   |
| 16  | +  | 3 W      | -          | -          | -      | -   |
| 17  | +  | +        | -          | -          | -      | -   |
| 18  | +  | +        | -          | -          | -      | -   |
| 19  | +  | -        | -          | -          | -      | -   |
| 20  | +  | +        | -          | -          | -      | -   |

(W: 照射後の週を表わす)

表8 病理組織学的診断

| 症例    | 臨床診断     | 病理組織学的診断                     |
|-------|----------|------------------------------|
| No. 1 | 耳下腺癌     | Parotis Krebs                |
| 2     | 頸部細網肉腫   | Reticulosarkom               |
| 3     | 左上肢皮膚癌   | Carcinoma epidermoides       |
| 4     | 直腸癌      | Adenocarcinom                |
| 5     | 右乳癌      | Adenocarcinom                |
| 6     | 頭部皮膚癌    | Epidermoidcarzinom           |
| 7     | 左乳癌      | Anaplastisches Adenocarcinom |
| 8     | 骨肉腫(右下肢) | Osteochondrosarkom           |
| 9     | 左下肢皮膚癌   | Carcinoma epidermoides       |
| 10    | 直腸癌      | Anaplastisches Carzinom      |
| 12    | 肛門癌      | Papilläres Zystadenocarcinom |
| 15    | 直腸癌      | Zystadenocarcinom            |
| 17    | 直腸癌      | Siegelringzellen Krebs       |



图 14 1000 r 照射側



图 15 2000 r 照射側

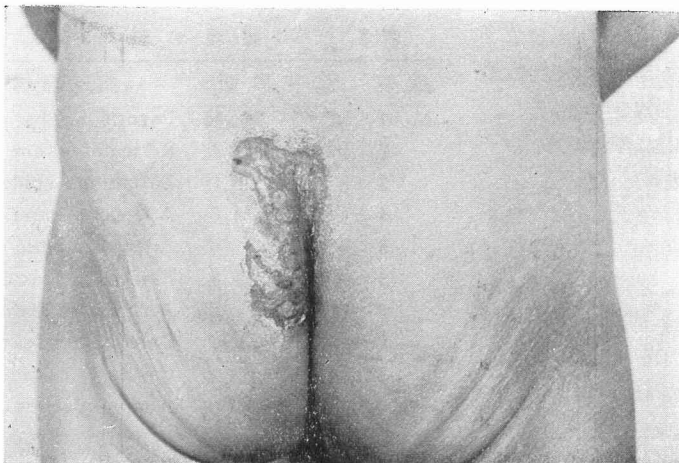


图 16 仙椎部照射

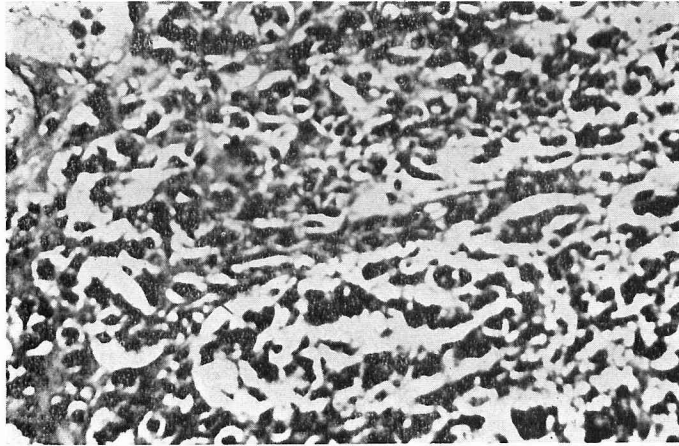


图 17 乳 癌

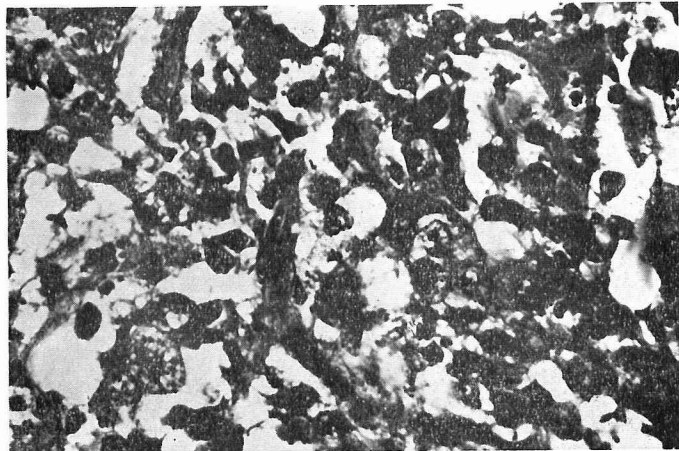


图 18 乳癌 (低体温1000 r 照射) 照射後 6 時間

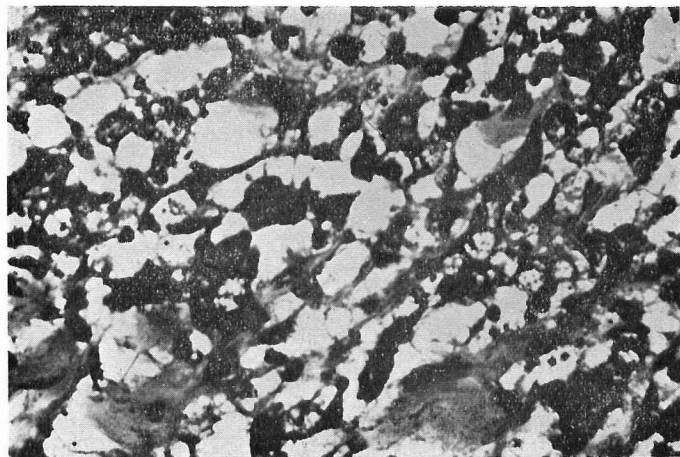


图 19 乳癌 (低体温1000 r 照射) 照射後 24 時間



図 20 乳癌（低体温1000 r 照射）照射後2週



図 21 乳癌（常温1000 r 照射）照射後24時間



図 22 乳癌（常温1000 r 照射）照射後2週

細胞の変化に比し軽度なことである。ことに常温下一時照射と比較検討するため未分化癌の像を呈し(図17), しかもほぼ同程度に発育した乳癌2例にそれぞれ常温下, 低体温下に1000 rを一時照射したのち経時的にその組織像を観察した所見を述べると, 低体温下1000 r照射後6時間では, 乳頭層がかなり浮腫状となり, 癌巣を形成している個々の癌細胞のあるものは核濃縮に陥り, 壊死, 胞体の空胞化が認められ, 多核あるいは単核巨細胞も形成されている(図18)。24時間後では間質に繊細な結合織が広範囲に認められるようになり, 核クロマチンの減少消失, 膨化, 空胞化した細胞が中等数認められ, 核濃縮, 壊死, 核破片は数的に増加し(図19), 72時間後では間質の線維化が著しく, 癌巣はそのため疎になり, 個々の癌細胞の中にかかなり多数の多核巨細胞の形成が認められる。1週後には線維化は更に進行し, 2週後にはその線維化した間質の間に多核, 単核巨細胞が数的に増加し, 胞体の空胞化も著明になる(図20)。常温下1000 r照射では24時間後低体温に認められた核の膨化, 空胞化の程度が低く(図21), 72時間後の巨細胞形成が少ない。しかし核濃縮, 壊死, 核破片には余り差がない。72時間後でも間質に線維芽細胞の遊走は認められず, 1週, 2週後の間質の線維化は低体温に比し貧弱である(図22)。

#### 第4章 総括並びに考按

低体温下で放射線を照射すれば酸素効果の面よりみて相対的に腫瘍に対する治療比の向上が見られ, しかも周囲健康組織および全身障害の少ないことを基礎実験により確め<sup>④-⑥</sup>, 臨床に応用した。

低体温法の悪性腫瘍患者に及ぼす影響に関してはFay and Heny<sup>⑩</sup>が40~50°Fにすると疼痛が緩解し腫瘍を縮小させたとし, Smith<sup>⑪</sup>は90~95°Fが生長に対する限界温度であるとしている。更にSmithは悪性腫瘍患者を94~95°Fに5~8日保つて5日~5ヶ月間疼痛の緩解が得られたが, これは低温による腫瘍細胞の代謝抑制によるものであり, 全身的には新陳代謝の低下, 血行の遅滞, 肝機能の低下によるものであるとし, 末期悪性腫瘍患者には良い方法であるとしている。一方Blochら<sup>①</sup>はcerebral astrocytomaに低体温法を使用して放射線照射を行なっており, 更にマウスによる実験で mild hypothermia の状態で酸素を付加すると放射線感受性が増強するとしているが, 低体温にすると臓器酸素消費量が半減すること, 代謝が抑制されることなどを考えると妥当ではないように思われるが, なお今後研究されねばならない問題

であろう。

放射線照射が動物あるいは人体に与える影響を検討した報告は数多いが, 人体に治療の目的で一時に大量照射を行ない, その影響を報告したものはみあたらず, また比較的短期間に有効線量を照射し, その影響を報告したものはあるが系統的に検討を加えたものもみあたらない。その理由としては周知の如く, 著者の如き大量を常温下で照射すると悪性腫瘍に対する影響よりも全身障害, 局所障害が大きく, 治療の目的にそわないためであろう。そこで著者の行なつた低体温下一時大量照射の及ぼす影響について検討すると, 血液に関しては, 谷川<sup>⑫</sup>はマウスを人工冬眠させ LD-50 量のレ線を照射し検討しているが, 赤血球数は照射後19日頃に減少したのち, 正常に復し, 白血球数, リンパ球数, 好酸球数および好中球数ともに5~10日の間に減少したのち急速に回復するという。山本<sup>⑬</sup>は犬を使用し低体温麻醉下に胸部へ一時大量照射すると赤血球数は常温下照射に比し減少が軽度であり, 白血球数の変動も少ないとし, ヘマトクリット値, 全血比重, 血漿比重, 血清蛋白質量および $\Lambda/\text{G}$ 比の変動も少ないことを認めている。著者の臨床例でも血色素量, 赤血球数の変化は軽度であり, 白血球数は照射後減少する傾向が認められるが, 4週後頃には照射前値に復し, 白血球百分率ではリンパ球の変動が主である。大竹<sup>⑭</sup>, 古本<sup>⑮</sup>, 大谷<sup>⑯</sup>, Price<sup>⑰</sup>, Goodfellows<sup>⑱</sup>らも照射量が多くなるとリンパ球減少を認めるとして, 白血球機能を放射線の遺伝的な障害のスケーラとしてみており, ことに古本は毒性顆粒, ハイツ小体, デメル顆粒および死亡白血球を追求している。著者の場合は古本の認めた種々の白血球異常は認められなかつた。

Brown and Abbatt<sup>⑲</sup>はankylosing spondylitisの患者にレ線を脊椎全体仙腸関節部に一時200~425 r照射し末梢血液の変化を観察して第1相, 第2相に區別し, 第1相はレ線宿酔出現とともに白血球数特に中好性白血球数が増加するが, 核の左方移動を認めず幼若球も認めない。第2相は照射後第1日に始まり白血球数特にリンパ球数が減少し, 第7日に最低となるが血小板数には変動を認めていない。血小板に関しては, 脇坂<sup>⑲</sup>は赤血球と顆粒球の中間の態度で減少を示すと述べ, 滝川, 高橋<sup>⑳</sup>はX線従業員について, 中尾・宮川<sup>㉑</sup>は夜光塗料工などの血小板数の低値を示すことを認め, 高梨<sup>㉒</sup>は2000 r照射後明らかに減少の傾向を認め, 大量連日照射では初期に増加の傾向が認められるとして, その生成障害によるとしている。斎藤<sup>㉓</sup>は低体温下放射線照射の血液凝固に及ぼす影響を家兎で検討し, 血小板数は照射後7時間まで増加し,

1日目では平均28%増加するが、3日以降は減少し、7日目に17%減少して最低値を示したとして常温群より減少が軽度であることを認めている。著者の成績でも照射後3日目に減少し、1週頃回復する傾向がある。大約すれば低体温下に一時大量照射しても血液所見に及ぼす影響は少なかった。

肝機能に及ぼす影響に関する報告は、全身照射、肝臓部照射あるいは局所照射したものなど枚挙にいとまがないが、臨床例については永井<sup>②</sup>の記載している多くの報告がある。その中で肝機能を系統的に検討したものは Snavely<sup>③</sup>である。Snavely は子宮癌患者15例のレ線(3000 r)およびラチウム(6600 r)照射による影響を報告し、全例に血清全脂肪濃度の低下、10例にプロムサルファレン試験陽性、若干例にセファリン凝塊試験陽性であったと述べ、照射による全身反応に肝臓が間接的に関与すると結論している。中江<sup>④</sup>は悪性腫瘍患者で上腹部照射群にプロムサルファレン試験で有意の差を認め、頭部照射群に比較的悪化が多いが、上腹部および直腸照射例を除くと、Co<sup>60</sup>照射群は線量の増大につれて肝機能は改善するものが多いと述べ、森田<sup>⑤</sup>は胃癌患者照射で r-Globulin 増量反応および α-Globulin 反応を認めており、齋崎<sup>⑥</sup>は放射線量に比例して肝機能障害は大きくなる傾向を示すとしているが、Fuge<sup>⑦</sup>は31例の骨盤癌患者について照射前後の血中コレステロールを定量し、概して照射前後に著しい相異がなく肝実質の障害を結論しえないと述べている。Fochem<sup>⑧</sup>は腹部以外を照射した患者よりも上腹部照射患者にプロムサルファレン試験の陽性化するものが多いとしている。しかし悪性腫瘍患者に一時に大量照射して検討した報告はなく著者の報告が始めてのようであるが、Z. T. T. および T. T. T. の β および r-Globulin 並びに血清脂質に関係あるとされる検査値には特に変化を認めず、C. C. L. F. 即ち α-Lipoprotein の抑制作用に関係あるとされるものは、かえつて陰性化する例も認められる。プロムサルファレン試験は少数例施行したのみではあるが照射後改善する症例が多い。また血清アルカリ・フォスファターゼ値も正常範囲内の変動であり、血清総コレステロール値のみ腫幹部照射群で、照射後一時増加し2週あるいは3週後に軽度に減少して、再び4~5週頃増加し、その後は徐々に減少する傾向が認められただけであつて、全般に低体温下に一時大量照射しても肝機能に及ぼす影響が少ないことが認められる。

その他、血清電解質の変動も観察したが誤差範囲内の変動であり、腎機能に関しては直腸癌患者で尿閉を

起して悪化した例を認めているが、低体温照射法による直接の影響は認められなかつた。

次に局所性放射線障害のうち皮膚の変化に関する報告は数多いが、一般に次のことがしられている。

#### 第1度 Epilation dose

1回に300 r ぐらいで数週後に起る。

#### 第2度 Erythema dose

1回に500 r ぐらいで数時間後に紅斑が現われ間もなく消失し、3日頃より紅斑が再び現われ長期間にわたる。放射線量が多いほど早く反応が現われ長期間続く。更に数週後には色素沈着を残す。

#### 第3度 Erosion dose

1回に800 r ぐらいで紅斑より水泡を形成し糜爛を生ずる。

#### 第4度 Tolerance dose

1回に1000 r ぐらいで皮膚全層が侵されると潰瘍を形成する。

小山田<sup>⑨</sup>は家兎を使用し、低体温下と常温下照射の皮膚に及ぼす影響を検討し、皮膚変化の肉眼的発来日数は低体温照射の場合は常温下照射と大差ないが、皮膚反応は軽度であり、後期障害としての壊死あるいは潰瘍形成は低体温の場合にもみられるが3000 r 以上照射の場合であり、しかも発生頻度が少なく軽度であつたとし、潰瘍線量は低体温下照射では2000 r と3000 r との間であり、常温下照射では1000 r と2000 r との間であると結論し、更に皮下血管は低体温下照射ではよく温存されていることを認めている。大矢<sup>⑩</sup>は創傷治療に及ぼす影響を検討し、術前照射として低体温下照射を応用した場合、皮膚に与える障害は少なく、照射後早期に創を加えても創傷治療に及ぼす影響は少ないとしている。一方大線量を一挙に照射すると紅斑を発生し、その部に癌転移を増進させる恐れがあるとする報告もある。<sup>⑪</sup>

著者の成績でも照射後の皮膚変化は1500~5000 r 照射しても第2度あるいは第3度の皮膚変化のみで第4度の変化はみられず、とくに第3度の変化を示したものは耳下腺部照射例で第1回照射後に現われたが、他の部位の照射では本法2回施行例にみられたにすぎない。また照射部位に創を加えたものは6例であつたが特に影響を認めなかつた。

術前照射に関しては多くの報告があり<sup>⑫</sup> <sup>⑬</sup>、本邦でも乳癌<sup>⑭</sup><sup>⑮</sup>、肺癌<sup>⑯</sup>、直腸癌<sup>⑰</sup>、食道癌<sup>⑱</sup><sup>⑲</sup>、胃癌<sup>⑳</sup><sup>㉑</sup>に應用されているが、術前照射の目的は筧<sup>⑳</sup>の指摘している如く、第1に癌の増殖と自然転移を抑制する。第2に手術侵襲による癌の転移、播種を防止

して局所再発を抑制する。第3に悪性腫瘍を縮小させ手術の適応を拡大することであり、遠隔成績向上を終局の目的としている。しかし術前照射は多くの利点をもつ反面、手術創の治癒障害、照射による線維化のための手術の困難など短所もあり、また照射より手術までの期間が問題となり長すぎれば生き残った腫瘍細胞が再び増殖し照射の意義がなくなる。そのためには短期間に大量を照射し速かに根治手術を施行しようとする傾向にある。Hally and Melnick<sup>47)</sup>は乳癌に術前照射し2週までは癌細胞に対する放射線の効果は存続するが、3週以後になると一風変わった癌細胞が出現し始めるとし、Muntean<sup>48)</sup>は4~5週で生き残った癌細胞が再び増殖しはじめると報告している。これらの事実から、照射後なるべく早期に手術を施行することが肝要であるが、一方大量照射により全身障害、局所の皮膚および他常組織の障害が現われ手術が困難となり、手術創治癒障害も惹起する。しかるに低体温下に照射すると全身障害、局所の障害も少ない。特に皮膚には照射後第1日目より紅斑が現われ局所の炎症々状も強いが、5日目より1週頃消失してしまい、2週頃には軽度の色素沈着を残すのみで、照射後手術を行なつても手術創治癒になんらの障害もみられなかつた。一方病理組織学的所見にみられるように残存腫瘍細胞は結合織によく包埋されていたので、著者は照射後2週間目を手術の時期と選定したのである。

病理組織変化を常温照射と比較するため、ほぼあい似た組織像を呈した乳癌2例を選びそれぞれ一時に1000rを照射し比較検討したが、著者の動物実験にみられた変化の如く低体温下に1000rを照射すると24時間後に繊細な結合織が広範囲に認められたが、常温下1000r照射後24時間では認められず、また2週後においても線維化、巨細胞形成は低体温下照射に強いが、核濃縮、壊死、核破片などの細胞死の所見は両群に差が余り認められなかつた。その他の症例ではとくに常温群と比較検討することができなかつたが、症例No. 1, 2 即ち耳下腺癌症例および細網肉腫症例の如く照射後腫瘍が著明に縮小し手術適応となつた例もある。

術後照射および再発例に対して本法を施行するとき、特に再発例に照射する場合は悪性腫瘍が局所のみ疾患でないということを考えれば<sup>49)</sup>本法の如き1回照射で適切な量を適切な方向から、しかも病巣に的中させえないことは明らかであり、本法が術後照射あるいは再発例に対する放射線療法としては、なお研究の余地のあるものと思われる。

#### 第4章 結 語

低体温下一時大量照射を術前照射として10例、照射療法のみとして10例、計20例に26回照射して次の結果を得た。

##### 1) 血液像に及ぼす影響

白血球数は照射後減少する傾向が認められるが、4週頃には照射前値に復する。

白血球百分率ではリンパ球が3日目に減少する。

血小板数は3日目に減少し、1週頃回復する。

全血比重、血漿比重、A/G比、ヘマトクリット値および血清電解質には著変は認められない。

##### 2) 肝機能に及ぼす影響

血清総コレステロール値は軀幹部照射群のみで照射後一時増加し、2週ないしは3週後に軽減したのち再び4~5週頃に増加し、その後徐々に減少する傾向が認められる。

T.T.T., Z.T.T., C.C.L.F., プロムサルファレン試験および血清アルカリ・フォスファターゼ値には著変なく、照射後肝機能障害は認められない。

##### 3) 局所皮膚変化

1000~5000rを一時照射しても照射野皮膚に潰瘍を形成しない。照射後手術を行なつても創傷治癒になんらの影響も認められない。

##### 4) レントゲン宿酔は全例に全く認められない。

##### 5) 病理組織変化

常温下一時照射と比較して、間質組織即ち結合織の壊死、毛細管拡張などの反応が腫瘍細胞の変化に比し軽度であり、間質の線維化は著しい。

以上、低体温下一時大量照射を臨床に応用したが、血液像、肝機能に及ぼす影響も少なく、ことに大量照射を行つても照射野皮膚に潰瘍をつくらず、ことに創傷治癒に障害を与えずに、腫瘍細胞にかなりの傷害を与えうることより、できる限り短期間に大量の必要線量を照射することを目的としている悪性腫瘍に対する術前照射に用いて価値あるものと考えらる。

稿を終るに臨み、懇篤なる指導、校閲を賜つた星子教授、直接指導を頂いた小林助教授、低体温麻醉に関して指導を頂いた中央手術部清野助教授、病理組織所見で第1病理学教室浅野助教授に指導、校閲を頂いたことを感謝する。また教室員各員、中央レントゲン部各員の協力に謝意を表す。

本論文の要旨の一部は、昭和38年4月第16回日本医学会総会外科および麻酔分科会、昭和40年4月第65回日本外科学会総会で発表した。

## 文 献

- ①Bloch, M. et al.: *Lancet*, 2: 906, 1961  
 ②足沢三之介・他: 日医放会誌, 19: 2406, 1959  
 ③津田達雄: 信州医誌, 13: 816, 1964 ④林家資:  
 信州医誌, 12: 18, 1963 ⑤小山田恒雄: 信州医  
 誌, 13, 590, 1964 ⑥斉藤元康: 信州医誌, 13:  
 698, 1964 ⑦大矢 明: 信州医誌, 13: 722, 1964  
 ⑧山本英敏: 信州医誌, 13: 745, 1964 ⑨仲座 勇:  
 信州医誌, 13: 783, 1964 ⑩Fay, T. and Heny,  
 G. C.: *Surg. Gynec. & Obst.*, 66: 512, 1938  
 ⑪Smith, L. W. and Fay, T.: *Am. J. Clin.  
 Pathol.*, 10: 1, 1940 ⑫谷川福夫: 日医放会誌,  
 18: 91, 1958 ⑬大竹 久・他: 日医放会誌, 21:  
 1098, 1961 ⑭古本啓一・他: 日医放会誌, 21:  
 965, 1961 ⑮大谷崇男: 日医放会誌, 19: 1829,  
 1959 ⑯Pice, C. H. G.: *Brit. J. Rad.*, 21: 481,  
 1948 ⑰Goodfellows, D. R.: *Acta Radiol.*,  
 17: 1, 1936 ⑱Brown, W. M. C. and Abbatt,  
 J. D.: *Brit. J. Haematology*, 1: 75, 1955 ⑲協  
 坂行一: 日本臨床, 17: 170, 1959 ⑳滝川清治・  
 他: 日血会誌, 20(3): 128, 1957 ㉑中尾喜久・  
 他: 日血会誌, 20(3): 137, 1957 ㉒高梨秀子:  
 日医放会誌, 20: 2513, 1960 ㉓永井春三: 綜合臨  
 床, 6: 1319, 1959 ㉔Snavely, J. R. et al.:  
*Ach. Int. Med.*, 92: 195, 1953 ㉕中江登志雄:  
 日医放会誌, 19: 897, 1959 ㉖森田陽一: 日医放  
 会誌, 16: 900, 1956 ㉗瀧崎央生: 日医放会誌,  
 16: 91, 1956 ㉘Fuge, K.: *Strahlenther.*, 50:  
 157, 1934 ㉙Fochem, K.: *Strahlenther.*, 104:  
 416, 1957 ㉚Frank, A.: *Strahlenther.*, 89:  
 533, 1953 ㉛Mayer, A.: *Strahlenther.*, 37:  
 321, 1930 ㉜Kohler, A.: *Strahlenther.*, 103:  
 344, 1957 ㉝Weisswange, W. M. H.: *Strahlen-*  
*ther.*, 103: 518, 1957 ㉞Reichenmuller, H. S.:  
*Strahlenther.*, 89: 4, 1952 ㉟Cliffton, E. E.  
 et al.: *Cancer*, 13: 37, 1960 ㊱Stearns, M.  
 W. et al.: *Surg. Gynec. & Obst.*, 112: 715, 1961  
 ㊲金田 弘・他: 信州医誌, 4: 185, 1955 ㊳柳沢  
 文憲・他: 外科, 24: 570, 1962 ㊴柳沢文憲・他:  
 日外会誌, 63: 1077, 1962 ㊵伊藤健次郎: 日胸外  
 会誌, 11: 315, 1963 ㊶中山恒明・他: 日本臨床,  
 19: 1001, 1961 ㊷中山恒明・他: 外科, 23: 775,  
 1961 ㊸田代勝州・他: 日臨外会誌, 20: 43, 1959  
 ㊹山田栄吉・他: 日外会誌, 61: 1083, 1960 ㊺松  
 田忠義・他: 日医放会誌, 23: 120, 1963 ㊻笈弘  
 毅・他: 外科治療, 8: 1, 1963 ㊼Halley, E. P.  
 et al.: *Radiology*, 35: 430, 1940 ㊽Muntean:  
 ㊾より引用 ㊿高橋信次・他: 外科治療, 4: 563,  
 1961