

冷却照射法に関する基礎的研究

第1編 全身冷却照射に関する検討

昭和39年12月2日受付 (特別掲載)

信州大学医学部産科婦人科学教室

(主任: 岩井正二教授)

大学院学生 津 田 達 雄

Studies on the Irradiation Under Hypothermia

Part 1. Evaluating of the Total Body Cooling at the Time of Irradiation

Tatsuo Tsuda

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine,

Shinshu University

(Director: Prof. S. Iwai)

第1章 緒 言

癌の放射線療法は、最近目覚ましい進歩、発展をとげつつあるが、しかしその治療成績は今日尚満足すべきものとは言い得ない現状である。これは放射線療法が局所療法である事から当然の結果とは云え、それと共に照射による副障害の発生等、多くの因子と密接なる関連性を有する事が考えられる。

特に今日、装置の改善等により照射線量の大量化が可能となり、此の事は治療率の向上をもたらす反面、各種の副作用、後障害の激化を招来し、此処にも放射線療法の一つの大きな限界点があると考えられる。即ち病巣を叩く為には、より一層の線量が必要となり、その為には当然、副作用の防止が一層慎重に検討されなければならない。勿論、此の壁を破る為には各方面より多くの検討が進められて来たが、中でも近来注目を集めつつあるのは、放射線感受性に関する問題である。

放射線感受性の問題は、癌放射線療法の根本をなすものであり、治療方針の決定、線量増加、副作用防止等と実際臨床にも極めて重要な諸問題と関連するものであり、既にかなり以前より重視され、予知法を始め、極めて興味ある諸報告がなされておる。感受性を左右する因子としては、温度、酸素、P. H. 等多数の複雑な関係が考えられるが、夫々についての充分なる解釈は未だに判然としていないものが多い。

又、感受性の変更に関しても、今日尚未知の点が多いが、しかし若し何らかの方法で癌組、織或いは、正常組織の感受性を変更し得るならば、実際臨床にも

興味ある成果が期待し得る。

その方法としては、積極的に癌組織自体の放射線感受性を高める方法と、逆に正常組織の放射線感受性を低下させる方法に大別することが出来る。

前者に関する代表的な近時の研究には、所謂酸素加圧法があり、従来に比して2~3倍の感受性の得られることが一応認められている^{⑥⑦⑧⑨⑩⑪⑫}。

又、後者に関するものとしては、栢垣等の発表があるが、低体温下における代謝の低下、酸素消費の少いこと等によつて生ずる感受性の低下を放射線療法に應用せんとするものである^{⑬⑭⑮⑯⑰⑱⑲⑳㉑㉒㉓㉔㉕㉖㉗㉘㉙㉚}。

著者も今回、冷却照射法の産婦人科領域に於ける応用に関し2~3の基礎的検討を実施したので、以下その大要につき報告する。

第2章 冷却法並びに冷却時の酸素分圧、血中酸素飽和度に関する基礎的検討

予備実験として、先ず如何にすれば最も円滑に冷却が可能であるか、又その際の酸素分圧変動、血中酸素飽和度について検討を試みた。

第1節 実験動物並びに実験腫瘍

実験動物は、体重90~100gr ウィスター系(信州ラット研究所)雄性ラット。実験腫瘍は癌研究所系梅田肉腫(Rhodamin Sarkom)を使用し、1.0×1.0×1.0mmの移植片1ヶをラットの背部側方に皮下接種し、12~14日目に実験に供した^{④⑤⑥}。又一部の実験には体重2.0kg以上の成熟家兎を使用した。

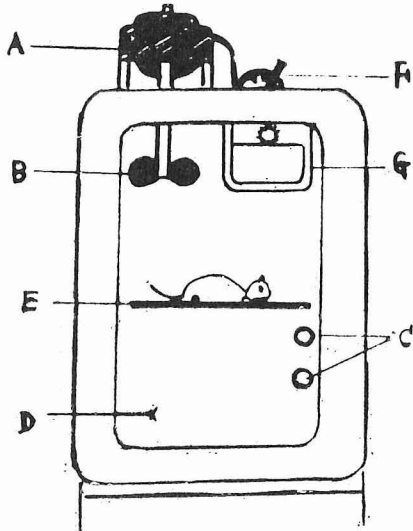
第2節 実験装置

主なる実験装置は以下の如くである。

第1項 冷却装置

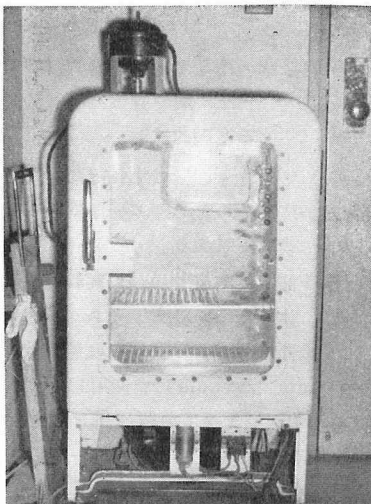
低体温を得る為の冷却装置は著者の考案したもので、その器具の実物並びに模型図は、第1～3図の如

第1図 冷却装置模型図

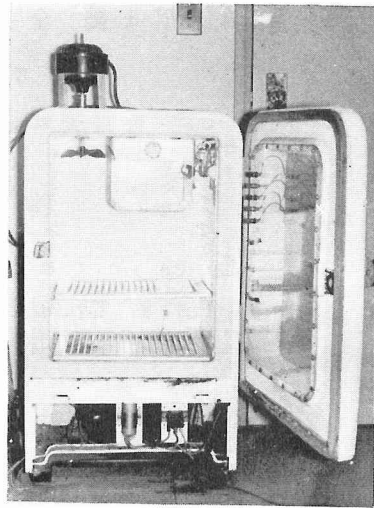


- A モーター
- B ファン
- C 換気孔
- D 観察窓
- E 固定台
- F ファン調節器
- G 冷却器

第2図 冷却装置 (外観)



第3図 冷却装置 (内部)

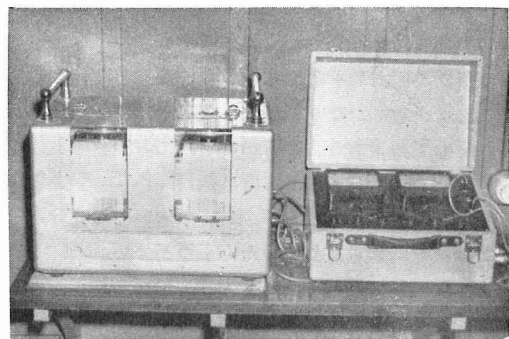


くである。即ち家庭用日立冷蔵庫(64立)を改造し、観察窓、ファン(3段にスピード調節可能)、換気孔等を取り付け、ファンの回転により冷却した空気をラットの尾部より頭部に吹きつけ、能率的に低体温を得るように設計したものである。

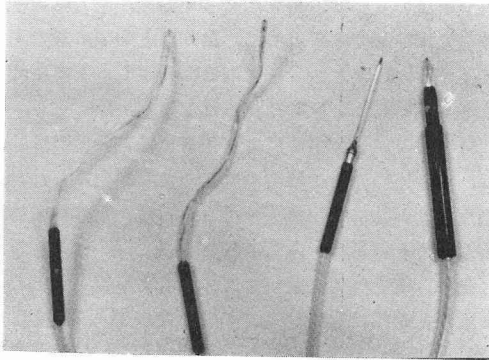
第2項 温度測定装置

温度測定は第4図に示す電子医器研究所製の電子検温計及び温度記録装置を使用した。本器は Thermistor の加熱による抵抗値の減少を Bridge 式電気回路に導き、電流計により直読する様に作られているが、直腸温はポリエチレン型エレメント [第5図の(イ)、(ロ)] により、又腫瘍内温度は注射針型エレメント [第5図の(ハ)] を使用して、腫瘍中央部の温度を測定した¹²⁾。

第4図 検温計(右)、記録装置(左)



第5図 各種エレメント



(イ) (ロ) (ハ) (ニ)
 (イ), (ロ) …… ポリエチレン型
 (ハ) …… 注射針型
 (ニ) …… ペンシル型

第3項 酸素分圧測定装置

使用したオキングラフ装置は、信大放射線科にて改良せる直記式装置で、籓島、望月等のポーラログラフと略々似た構造を有しているが、静止白金電極を使用したのが大きな特徴である。装置の要点は、電極に流れる拡散電流をチョップ型直流増巾器で増巾し、電子管記録計で記録するものである⁽⁴⁾⁽¹¹⁾⁽²¹⁾⁽²⁸⁾⁽³⁵⁾⁽⁴⁵⁾⁽⁵⁴⁾。

第4項 血中酸素飽和度測定装置

装置は、エルマイヤーオキシメーター W-4 型を使用した。本器は循環動脈血中の酸素飽和度を連続的且つ速時測定を行うことが可能である⁽¹⁰⁾⁽¹⁷⁾⁽²³⁾⁽³¹⁾⁽⁵⁷⁾。

第4節 実験方法

第1項 冷却法

冷却開始30分前に、ウインタミン 12.5mg/kg を大腿筋に注射、固定器に頭部、四肢を固定し、冷却装置内に静置し、ファンを回転せしめ、温度の変化状況を観察した。

第2項 温度測定法

直腸温は、第5図に示すポリエチレン型エレメントをラットの直腸内に3.5cm 挿入して測定を行い、腫瘍内温度、又は筋肉内温度は第5図に示す注射針型エレメントを腫瘍の中央部、及び筋肉内に挿入し、これを検温計、記録装置に連結し測定を行った。

第3項 酸素分圧測定法

担癌ラットをウインタミン、ミンタールにて麻酔、腹位固定した後、測定部位(大腿筋と背部筋、大腿筋と腫瘍内)の皮膚に小切開を加へ、白金電極を各々挿入固定した。又甘汞電極を反対側の大腿部皮膚に小切開を加へ、挿入固定し、この白金電極及び甘汞電極を導線により、オキングラフに導き酸素圧の変動を経時

的に、冷却しながら記録測定し、更に直腸温及び腫瘍内温度、筋肉内温度も同時に測定した。

第4項 血中酸素飽和度測定法

成熟家兎に冷却30分前にウインタミン 12.5mg/kg を筋肉内注射、腹位に固定、氷嚢にて全身冷却を行うと共に、一側耳介にアルコール消毒後、イヤピースを装着、これを前述のオキシメーターに導き、直腸温、筋肉内温度と同時に、連続的に変化を記録した。

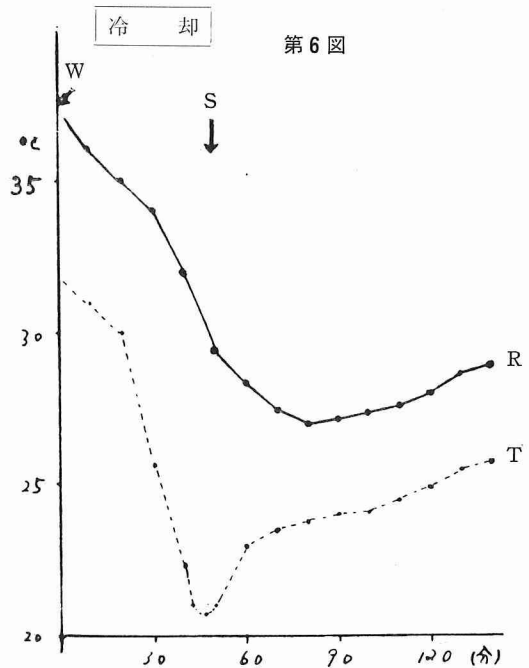
第4節 実験成績

第1項 冷却法に関する検討成績

担癌ラットについて測定した直腸温、及び腫瘍内温度の変化は、第6図、第7図に示す通りであり、温度の変化状況は、ウインタミン注射後30分の間に、直腸温は約2~3°C の自然下降がみられ、腫瘍内温度も略々直腸温に平行して、5~8°C の差を保ちながら同様の低下状況がみられる。冷却装置内に入れると更に温度の低下は持続し、約60分前後で直腸温は30°C に達することを確認した。

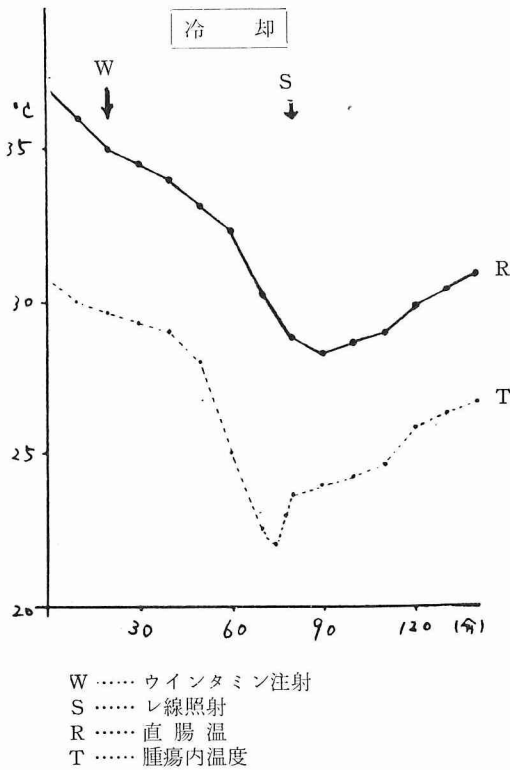
直腸温が30°C に達した時、冷却装置外に出すと直腸温は更に after-drop により 27~28°C 迄に低下し、15~20分後より漸次温度は回復に向う。

回復状況は低下時よりは緩徐で、直腸温が30°C 前後に回復するのに約60分を要し、此の間ラットは冬眠状態にあり照射後約20時間で冷却前の正常温度に回復する事を確認した。



第6図

第7図



第2項 酸素分圧に関する検討成績

低体温状態では、代謝過程の遅延を始め、自律神経系の調整機転の停止等が惹起され、この点を利用して放射線感受性の低下の起ることが従来から報告されている。勿論、癌組織にとっては感受性の低下は好ましい事ではないが、正常組織に関してはその結果副作用の減少することが予想され、実際的にも梅垣等は動物実験成績より、低酸素下でレ線照射を行い、正常組織の放射線感受性を低下せしめると、相対的に治療比を改善し得る可能性ありと興味ある結果を報告している。

感受性と関連性あるものとして、組織内酸素及び血中の酸素飽和度等が挙げられており、此等は冷却により極めて著明な変化を示す事が明らかで、かゝる見地より冷却照射法が注目を集めていることは周知の所である。

著者も、この理論に基づき、冷却照射時の酸素圧につき2~3検討を試みた。

まず、正常組織(大腿筋、背部筋)の冷却による酸素圧の変動は第8図に示す如くで、左方の背部筋(B)と右方の大腿筋(r, l)の相対酸素圧の変化は、ほぼ冷却度に比例して低下を示している。

次に、正常組織(大腿筋: M)と腫瘍内(T)の相対酸素圧の変動は、第9図に示す如く、左方の正常組織内では冷却度と平行して、第8図と同様に酸素圧も低下するのに対して、腫瘍内では一定程度以下の冷却では酸素圧に殆んど変動は見られない。

以上より、低体温法により正常組織と腫瘍組織間には、酸素圧の変動推移に可成りの差異が認められ、適当なる変動時にレ線照射を行う時には、正常組織の障害を少くし得る事が推測された。

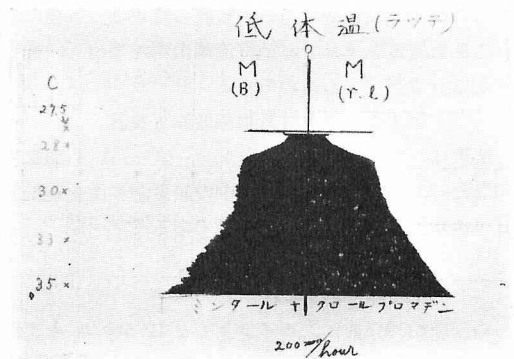
更に、成熟家兎を用いた低体温による皮下組織の酸素圧の変動は、第10図に示す如くであり、冷却度と平行して低下し32°Cで酸素圧が1/2に、26°Cでは酸素圧が常温時の1/3に低下することを認めた。

第3項 血中酸素飽和度に関する

検討成績

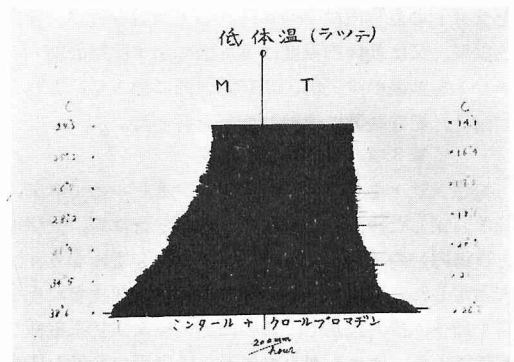
低体温下における組織内の酸素圧の低下することは前述のオキシグラフで明らかであり、この組織酸素圧

第8図 背部筋(B), 大腿筋(r, l)の相対酸素圧変化

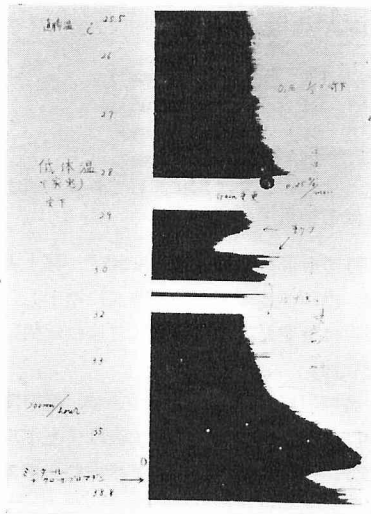


(左右の変化は殆んど類似の曲線を示す)

第9図 大腿筋(M), 腫瘍(T)の相対酸素圧変化



第10図 家兎の皮下組織に於ける酸素圧変化



腸温 32°C では60~70%に低下し, 30°C では50~60%を示し, 前述の第11図のオキソグラフによる酸素圧変化と比較検討すると, 両者は低体温により共に低下を示すが, 必ずしも平行関係は認められない。此の事は血中より組織への酸素の移動が低体温により或る程度抑制され, 組織低酸素症を来す為ではないかと考へられる。

第5節 小 括

以上より, 余の考案せる冷却装置により充分なる低体温が円滑に得られること, 又低体温時には正常組織と腫瘍組織の間では, 酸素分圧の下降度にかなり差異があり, 両者共に低下を認めるも或る時期には相対的に腫瘍組織の酸素分圧が正常組織より高値を示すことを認め, かゝる時期に照射を行うことにより, 平常体温時の照射効果と可成り異つた結果が得られるのではないかと推測された。又低体温による酸素圧の低下は, 血中酸素飽和度に関連性のあることを確認した。

の変化は, 血中の酸素濃度変化と深い関連性のあることが考へられる。

この組織内酸素圧と血中酸素飽和度の関係を明らかにするために, 成熟家兎を用いて血中酸素飽和度の変動を測定した成績は次の様である。(第11図)

即ち, 飽和度は冷却開始と共に漸次低下を示し, 直

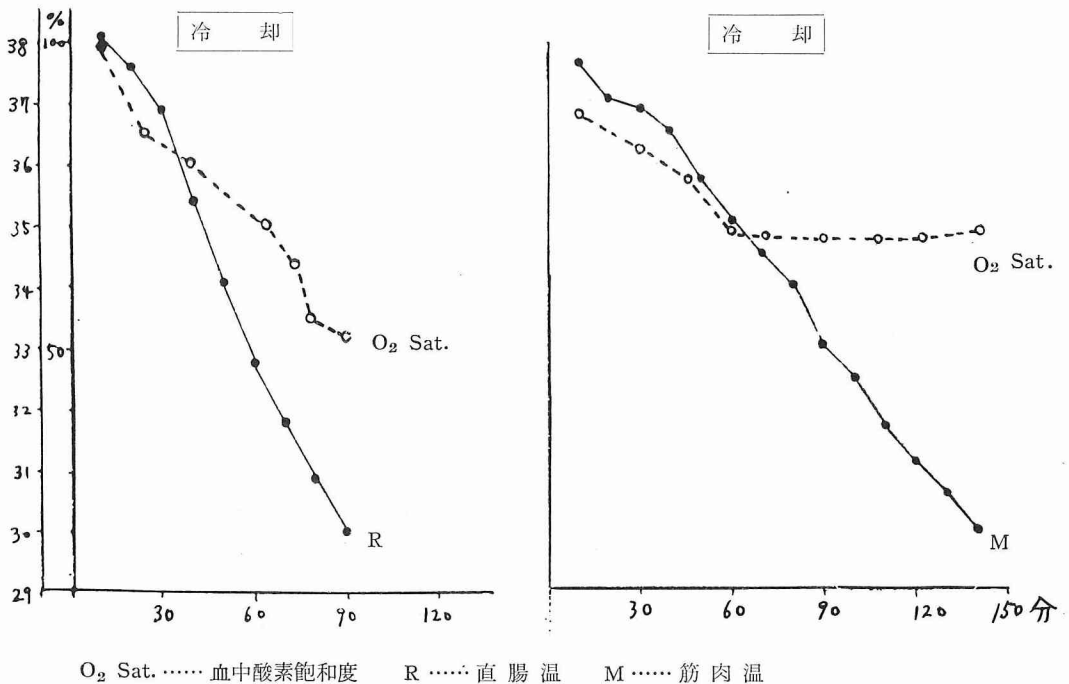
第3章 冷却照射法に関する検討

第2章の結果より, 実際の担癌動物にレ線照射を実施し, その局所的, 全身的变化等につき観察を行った。

第1節 実験動物並びに実験腫瘍

第2章, 第1節と同じ。

第11図 血中酸素飽和度と直腸温, 筋肉温の関係



第2節 実験装置

第2章、第2節と同様の装置を使用。

照射装置は、本学中央レントゲン部にあるレ線発生装置（島津製・信愛号）を使用した。

第3節 実験方法

実験動物の直腸温が30°Cに達せる時、以下の如き条件で2000 r, 4000 r, 6000 r, 8000 rを各一回照射実施した。

照射条件は、管電圧：180 kVp, 管電流：15 mA, Filter：1.0 Al, F. S. D.：25cm, 照射野：4cm 円形, 線量率：445 r/Mである。

第4節 実験成績

第1項 腫瘍変化

前項において、冷却照射法は放射線感受性等と関連性を有する事を推測し得たが、この際、腫瘍自体の発育状態に何等かの変化を認め得るのではないかと考へ、以下2~3の検討を試みた。尚腫瘍体積はBanzer氏法にて計測したが、その求め方は次式の如くである⁶⁾。

Banzer 氏法による腫瘍体積の求め方

$$Gt = \frac{Lt \cdot Bt \cdot Tt}{2}$$

- Gt：腫瘍の体積 (mm³)
- Lt：同 長さ (mm)
- Bt：同 巾 (mm)
- Tt：同 高さ (mm)

[註]：皮膚の厚さは3mmとして各実測値より減じ補正す。

先ず、非照射群の腫瘍体積の変動は、第1表の如く無処置群、冷却群共に移植後、急速に増大し、両群の発育状態には著明な差はなく、10日後には約10倍の体積に発育した。

次に、各照射群の腫瘍体積について、照射開始時の体積を100とし、増大度を比率で表はすと平均発育状況は、第2表の如くであり4000 r以上照射例では著明な縮少傾向がみられた。

線量別に更に少しく検討するに、2000 r群では、照射後、冷却群は僅かながら増大するが、対照群でも著明な縮少傾向はなく、2週以後は僅かながら発育を示

第1表 非照射群の腫瘍発育状態

No.	1		2		3		4		5		平均発育度 (%)
	vol	%	vol	%	vol	%	vol	%	vol	%	
1	3060	100	6382	100	1680	100	300	100	280	100	100
2	3646	119	8775	137	2660	158	432	144	400	142	140
3	4309	140	9594	150	3780	225	540	180	725	262	191
4	5460	178	11286	176	3612	215	612	204	822	315	218
5	8789	287	19894	311	4788	285	714	238	921	330	290
6	11490	375	13524	211	7125	424	2185	728	2573	918	521
7	22707	742	18304	286	8797	523	3168	1056	2576	920	705
8	22864	747	20196	316	11440	680	3575	1192	2588	924	772
9	25246	825	21200	332	13282	790	4725	1525	2880	1028	900
10	28644	936	23868	370	14160	842	5400	1800	3764	1344	1058

No.	6		7		8		9		10		平均発育度 (%)
	vol	%	vol	%	vol	%	vol	%	vol	%	
1	630	100	360	100	991	100	724	100	900	100	100
2	990	157	420	116	1116	112	840	116	1234	137	127
3	1242	197	595	165	1536	154	1248	172	1634	181	174
4	1462	232	914	253	2590	216	1950	269	2164	240	251
5	2079	330	1254	348	2775	280	2100	290	2870	318	313
6	2610	414	1084	300	3740	377	2359	325	4192	465	376
7	3120	495	1350	375	4896	494	2695	372	4576	508	449
8	4868	772	1350	375	6048	610	3607	498	6392	710	593
9	6247	991	1672	464	7552	792	6840	944	8075	897	812
10	7326	1161	2160	600	11130	1123	8379	1157	8840	982	1004

[註]：No. 1~ No. 5 …… 無処置群 No. 6~ No. 10 …… 冷却群

第2表 各照射群別の腫瘍体積変化 (%)

照射線量		観察日										
		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	
2000 r	対	100	96	96	95	96	96	102	105	109	110	
	冷	100	94	94	95	101	100	110	109	112	114	
4000 r	対	100	93	86	80	73	65	—	—	—	—	
	冷	100	100	97	92	94	91	89	92	95	98	
6000 r	対	100	93	83	68	73	69	64	—	—	—	
	冷	100	95	87	83	77	76	74	72	68	—	
8000 r	対	100	96	86	79	76	69	—	—	—	—	
	冷	100	95	90	75	68	66	—	—	—	—	

すに過ぎなかつた。

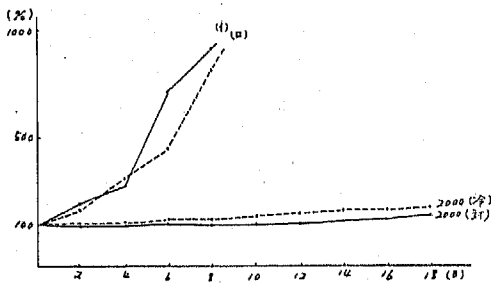
しかし、第12図に示す如く、非照射群に比べれば、腫瘍の発育は著明に抑制されていることは明らかである。

4000 r 以上の照射群では、各群共に腫瘍の体積は著明な縮少を示し、第13図、第2表に示す如く4000 r 群では、対照群は7日目に ($1/2$)、10日目に ($1/3$) 程度

に縮少するが、冷却群では縮少の傾向がやや遅く、11日目頃に始めて照射時の ($1/2$)、17日目には ($1/3$) に縮少する。6000 r 群では、対照群は8日目に ($1/2$)、11日目に ($1/3$) と縮少し、冷却群は11日目に ($1/2$)、16日目に ($2/5$) となり、4000 r と略々類似の曲線を示した。

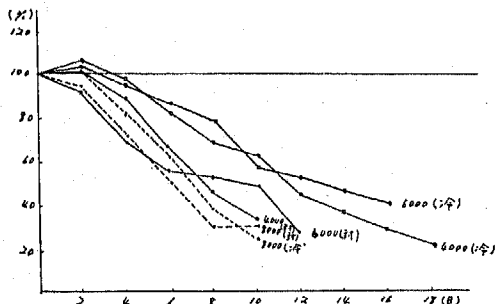
8000 r 群では、対照群、冷却群の間に殆んど差はなく、6~7日目に ($1/2$)、10日目に ($1/3$) に縮少する。

第12図 非照射群と2000 r 群の比較



〔註〕：(イ) …… 非照射無処置群
(ロ) …… 非照射冷却群

第13図 4000 r, 6000 r, 8000 r 群の体積変化 (%)



以上から、腫瘍の発育停止、縮小傾向は4000 r 以上において著明であり、特に4000 r, 6000 r 照射群では、非冷却、冷却群の間に或る程度の差が認められ、後者では一般に縮少傾向の遅いことが注目された。此の事は低体温時には、正常組織のみならず腫瘍組織の感受性も低下する為と考へられ、又、8000 r 照射群では、両群の間に差が認められなかつた。但し4000 r 以上では、線量増加による体積変化の推移状況は余り著明に認められなかつた。

第2項 局所変化

放射線療法時には実際的にも各種の副作用の発現が重要な問題となり、そのため療法を一時的に休止したり、中止せざるを得ない場合が度々存在する。この為増血剤、輸血、輸液、白血球防止剤等が使用されているが、以下、先ず照射による局所変化(脱毛、紅斑、色素沈着、びらん、出血、潰瘍形成)、及び口腔出血、血便等につき観察を行った。

第3表は、各群の副作用発現の平均日数、及び頻度を示したものであるが、各群別に検討すれば、

4000 r 群では、冷却群に於いて対照群に比べ、脱毛、紅斑、びらん形成が遅く、口腔出血、血便の頻度も少く、半数に近い。

6000 r 群でも同様に、冷却群の副作用の発現日数は対照群に比して遅く、口腔出血、血便も対照群に比べ冷却群では ($1/2 \sim 1/3$) 以下であり、持続日数も短かい傾向を示している。

8000 r では、両群の副作用の発現日数及び、頻度に明らかな差はなく、びらん形成までに死亡するものが多い。

第3表 副作用の発現平均日数及び頻度

r	副作用	副作用			
		脱毛 紅斑	びらん	口腔出血	血 便
4000	冷却	8日	15日(37%)	6日(22%)	5日(33%)
	対照	5日	12日(36%)	7日(41%)	7日(66%)
6000	冷却	8日	14日(40%)	8日(20%)	6日(20%)
	対照	6日	12日(33%)	6日(50%)	5日(77%)
8000	冷却	4日	—	7日(66%)	5日(50%)
	対照	4日	—	6日(66%)	4日(66%)

以上、副作用の点では、冷却群は対照群に比べて、発現平均日数が遅く、又程度は軽く、頻度も少ないことが明らかであり、冷却照射法の効果が一応認められる。

第3項 全身変化

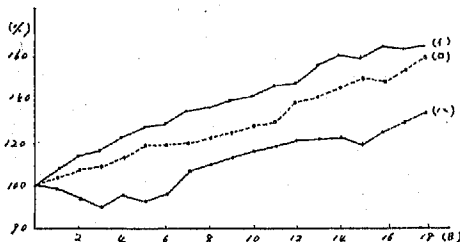
(i) 体重変化

体重の変化は腫瘍の大きさの増減による外照射による全身的副作用等の複雑な因子が関連し、その意義判定は慎重を要する事は勿論であるが、しかし全身状態を表わす指標の一つとして臨床的意義を有するものと考へられる。

(a) 対照の非照射群のラット体重の増加情況

第14図に示す如く、先ず非冷却の担癌群では、非担癌群に比し増加率は悪いが、非担癌群と同様に順調な体重増加がみられるも、担癌群の増加率がやゝ低値を

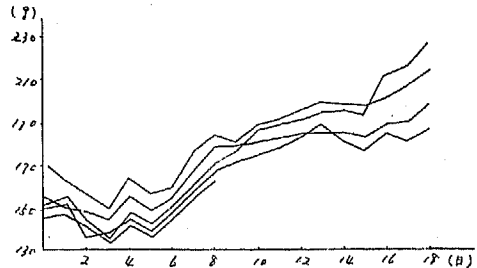
第14図 非照射群の体重変化 (平均値%)



(イ) 非担癌群
 (ロ) 担癌群
 (ハ) 担癌群の冷却したもの

示し、担癌冷却群が最も低い値を示した。しかも冷却後5~7日の間に4~7%の一時的な体重減少を示すのは注目すべき事実である。(第15図参照)

第15図 担癌ラットの冷却による体重変化

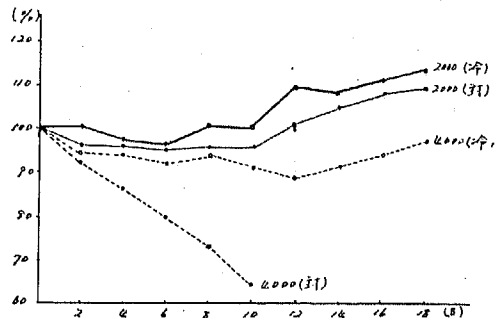


(b) レ線照射群の体重変化

レ線照射群の体重変化の平均値を一括すれば、第4表の如くであり、線量により冷却、非冷却の間かなりの差異のあることが判る。

更に、照射線量別に少しく検討を行うに、先ず、2000 r 群、4000 r 群の体重変化を比較すれば、第16図に示す如くであり、2000 r 群の冷却群は照射後8日目、対照群は12日目に略々照射時の体重に恢復し、冷却群に比べ恢復がやゝ遅い傾向が認められる。

第16図 2000 r 群、4000 r 群の体重変化 (%)



冷却群の体重減少は、腫瘍、レ線照射、冷却の3つの影響が考へられるが、第14、15図の非照射群の冷却による体重減少と類似の曲線を示すことは興味深く、2000 r 冷却群ではレ線照射の影響は不著明である。

4000 r では両群の間に著明な差が現はれ、対照群は照射直後より体重減少を示し、照射後10日目には平均体重は、照射時の65%にまで低下する。

之に対し、冷却群では照射後の体重減少の程度も緩

第4表 X線照射各群の平均体重変化 (%)

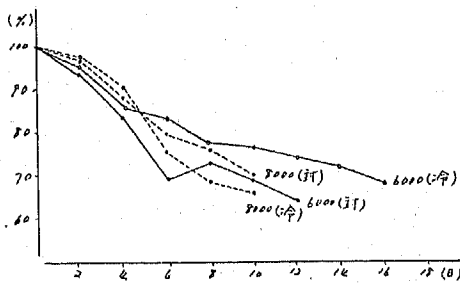
照射線量		観察日									
		0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
2000 r	対	100	97	116	104	98	99	101	105	133	145
	冷	100	104	113	120	124	136	155	170	169	178
4000 r	対	100	101	88	65	45	33	—	—	—	—
	冷	100	107	98	82	68	62	44	36	29	22
6000 r	対	100	92	69	55	53	48	26	—	—	—
	冷	100	106	97	85	78	59	53	46	40	—
8000 r	対	100	95	71	51	30	30	—	—	—	—
	冷	100	103	82	63	38	24	—	—	—	—

[註]: (対) …… 対照照射群 (冷) …… 冷却照射群

徐で、12日目頃より回復し始め、2000 r照射群とよく似た増加率で発育するのが興味深い。即ち4000 r群では、かなり冷却による好影響がみられるようである。(第16図参照)

線量の多い6000 r群、8000 r群では、第17図の如く冷却群、対照群共に照射直後よりの体重減少は極めて著明で、線量による両群の差異も明らかでなく、僅かに6000 r冷却群が他の3群に比し体重減少が少ない傾向が認められるのみである。

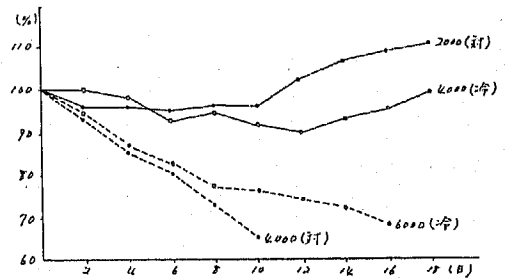
第17図 6000 r群、8000 r群の体重変化 (%)



特に、4000 r群を中心にして少こし検討すると、冷却4000 r群と対照2000 r群、及び冷却6000 r群と対照4000 r群とは、夫々第18図の如く類似の体重曲線を示すことは真に興味深く、このことは冷却照射法の効果の一端を示すものではないかと推測された。

以上、体重変化の点より、冷却照射法を検討すれば、無処置担癌ラットに局所X線照射を行う際には、4000 r以上ではその体重減少が著しいのに比し、冷却照射

第18図 2000 r (対)と4000 r (冷), 4000 r (対)と6000 r (冷)の比較



法 (直腸温 27~28°C) では、4000 r群射例でも著明な体重減少を示さぬことを認め、全身障碍、放射線感受性と冷却法の間には、かなりの関連性があるのではないかと思われた。

(ii) 食料摂取情况

X線照射後の食思不振、悪心、下痢等の胃腸系の障害も度々経験される所であるが、照射後の飼料、飲料水の減少状況を観察すると以下の如くである。

先ず、飼料では、冷却群は照射後5~7日間は10~15grの減少が見られ、飲料水も10cc前後の摂取が認められた。

対照群では、飼料は照射後5日目迄は大半が5grで、少数例に10grの減少をみるに過ぎず、飲料水も10cc以上摂取するものは極めて稀であり、このことも冷却による一つの効果と考へられる。

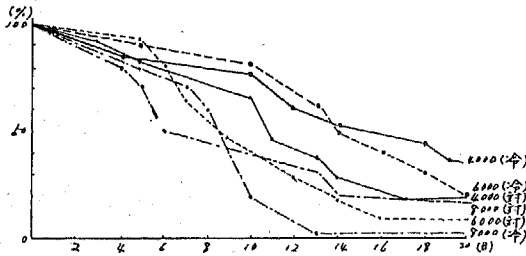
(iii) 動物の斃死情况

動物の斃死情况であるが、腫瘍変化を主体とした為かなりの過量線量の照射を実施し、4000 r照射群に死亡例が認められた、成績概要は19図に示す如くで4000 r、6000 rの冷却群の LD₅₀ は14~15日、対照射は

9~11日であつた。又8000 rでは冷却群、対照群のLD₅₀に差は認められなかつた。

尚、線量別20日目の生存数は4000 rの冷却群では12例中4例(33%)、対照群は11例中2例(18%)又6000 rは冷却群は10例中2例(20%)、対照群では11例中1例(9%)であつた。即ち4000 r、6000 rにおいても20日目で著明な差は認められなかつた。

第19図 各照射群別の死亡情況 (%)



第4項 小 括

以上、担癌ラットの全身冷却時の放射線照射の変化を主体に、腫瘍変化、局所変化、全身変化、斃死情況等の点より検討した。

各種の検討成績からは、一応冷却照射群では良好なる傾向を推測させるものがあつたが、しかし照射方式、照射線量、実験腫瘍の種類等尚十分に検討を要する点の多い事を認めた。

第4章 病理組織学的変化

第2~3章に使用せる動物を屠殺、或いは死亡時に剖検し、各種情況における病理学的変化につき検討した。

第1節 実験方法

冷却照射法を実施し、照射後1週目、2週目、3週目に各群を剖検し、腫瘍組織を始め、心臓、肝臓、腎臓、脾臓、副腎等の主要臓器、並びに、皮膚における変化に関し病理組織学的検査を行った。

染色法は、主としてヘマトキシリン・エオジン染色法を実施、一部に特殊染色を実施した。

第2節 実験成績

第1項 低体温による変化

(1) ウインタミンによる変化

低体温時には、前処置としてウインタミンを使用するので、先ずウインタミン単独注射例につき検討したが、肝臓に若干の脂肪沈着が認められる他、特記すべき組織変化は証明されなかつた。

(2) ウインタミンと低体温による変化

又、ウインタミン注射後、冷却した例では、一般に諸臓器に血管充血、或いは血行停止といった軽度の循環障害、及び肝臓に僅かの白血球の遊出を認めるにすぎず、従来報告通り、形態学的には大なる変化は見られない。

第2項 照射による変化

(1) 成績概要

各照射群における変化を一括すれば、第5表に示す如くであり、4000 r、6000 r照射例では冷却例の変化程度の軽い傾向が認められた。尚、照射による組織障害程度は、組織障害を認めないものを(-)、組織障害の軽度のものを(±)、組織障害の中等度のものを(+)、組織障害の著明なものを(++)、として表現した。

(2) 各臓器別の組織学的変化

更に、各臓器についての変化を少しく略述すると以

第5表 各照射群の組織障害を現はす表

照射線量	照射法	週数																				
		1 週						2 週						3 週								
		心	肝	腎	脾	副腎	皮膚	腫瘍	心	肝	腎	脾	副腎	皮膚	腫瘍	心	肝	腎	脾	副腎	皮膚	腫瘍
2000 r	冷却	-	±	-	-	-	+	++	-	±	-	-	-	+	++	-	±	±	-	-	+	++
	対照	-	±	-	±	-	++	++	-	±	-	±	-	++	++	-	±	-	-	-	+	++
4000 r	冷却	-	-	+	-	-	++	++	-	-	+	±	-	+	++	-	±	±	-	-	+	++
	対照	-	+	++	++	-	++	++	-	+	++	++	-	++	++	-	±	+	-	+	+	++
6000 r	冷却	-	+	+	++	±	++	++	-	++	++	++	+	++	++	-	+	+	±	-	+	++
	対照	-	++	++	++	+	++	++	-	++	++	++	±	++	++	-	+	++	++	+	+	++
8000 r	冷却	-	+	+	++	±	++	++	-	+	+	++	+	++	++	註：腫瘍に対する照射野直径 4cm						
	対照	-	++	++	++	+	++	++	-	++	++	++	++	++	++							

下の様である。

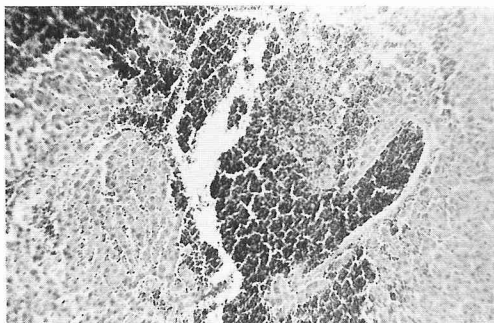
(i) 心 臓

本実験において、直接レ線の影響をうけることが少ないため、両群共に殆んど変化は見られない。

(ii) 肝 臓

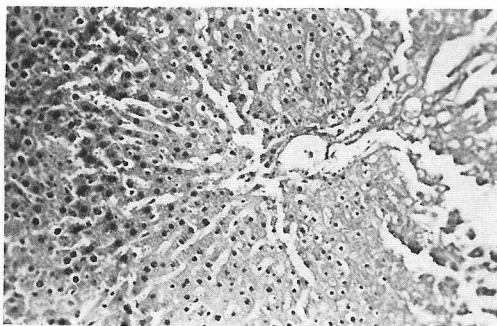
2000 r では両群に殆んど影響は認められず、4000 r では対照群に第20図の如く、1週目より出血性壊死巣を認め、2週目が最も著明であり、之に対して、冷却群では中心静脈ウツ血が見られる程度で、壊死はなく、3週目でも程度は軽い。6000 r、8000 r 群では、両群共、1週目より壊死巣は高度になるが、その障害程度は矢張り冷却群に軽微であり、又変性の現われ方も遅延する傾向が認められた。(第21図参照)

第20図 対照例肝臓所見



(4000 r 1週後 ×100 出血性壊死巣を認める)

第21図 対照例肝臓所見



(6000 r 1週後 ×200 高度の壊死巣を認める)

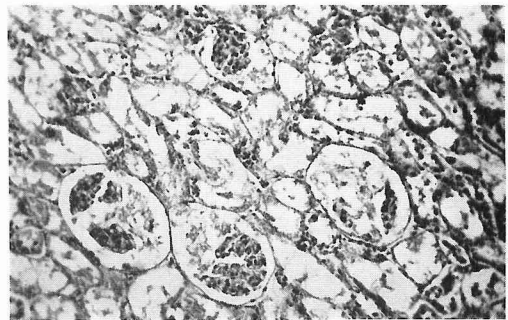
(iii) 腎 臓

2000 r では両群共、照射による影響はみられず、4000 r 群では、第22図に示す如く肝臓と同様に、1週目より細尿管上皮、糸球体等に壊死性変化が現はれる。

冷却群は、第23図に示す如く、毛細管の充血、腫脹

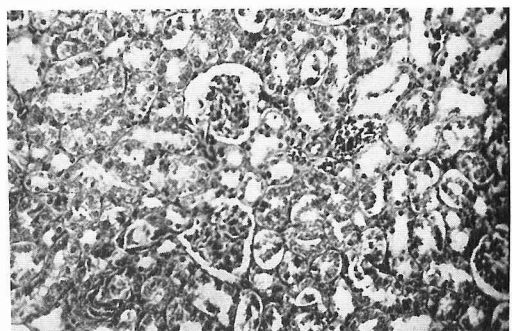
が表われるが、対照群に比して障害の程度は軽く、6000 r、8000 r 照射例では肝臓とほぼ同様に障害は冷却群に軽い傾向を示した。

第22図 対照例腎臓所見



(4000 r 1週後 ×200 細尿管上皮、糸球体の壊死性変化)

第23図 冷却例腎臓所見



(4000 r 2週後 ×200 毛細管の充血、腫脹が認められる)

(iv) 脾 臓

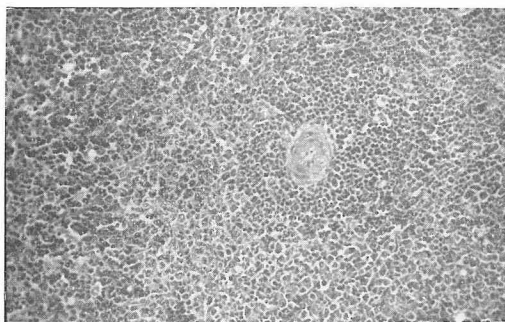
2000 r の1週目より非冷却群では、萎縮傾向が著明にみられる。しかし冷却群では4000 r 照射の1週目に於いても、第24図の如く殆んど影響は見られない。

4000 r では、先ず対照群の第1週目には、第25図に示す如く、臈胞の萎縮、消失、赤芽球の消失、又第26図の如く、Fibrose 変性壊死も見られたが、冷却群では変化は少く、両群に著差を認めた。

2週目では、第27~28図に示す如く、両群共に可成りの障害が認められるが、やはり冷却群に軽く、3週目では冷却群では既に恢復傾向が顕著で、正常像を示すものもある。

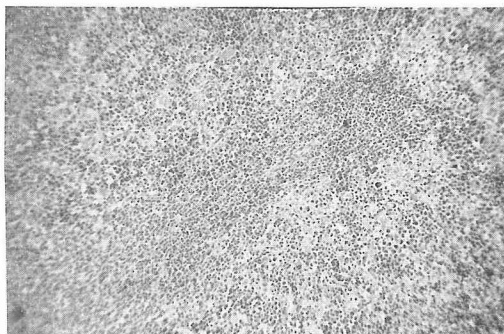
6000 r、8000 r では両群の障害は何れも可成り強度であるが、しかし冷却群がより軽微な傾向にある。

第24図 冷却例脾臓所見



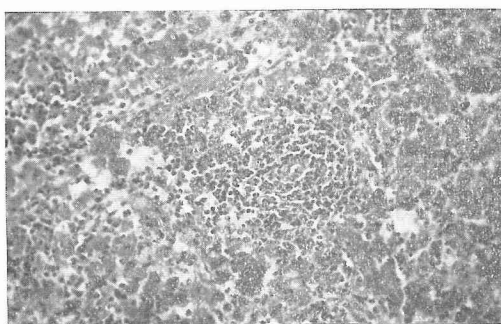
(4000 r 1週後 ×200 大きな変化は認められない)

第27図 冷却例脾臓所見



(4000 r 2週後 ×100 Megakariocyt) の出現

第25図 対照例脾臓所見



(4000 r 1週後 ×200 臌胞の萎縮, 消失, 赤芽球の消失あり)

第28図 対照例脾臓所見



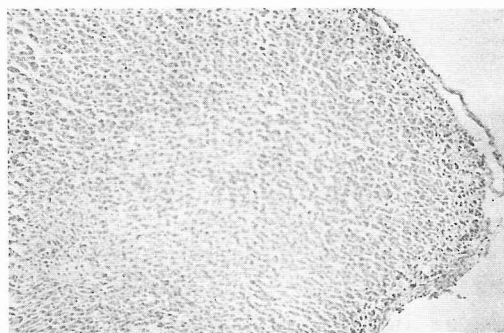
(4000 r 2週後 ×100 臌胞の消失) Fibrose が認められる

第26図 対照例脾臓所見



(6000 r 1週後 ×100 Fibrose 変性) 壊死が認められる

第29図 対照例副腎所見



(8000 r 2週後 ×100 束状層に壊死巣) が認められる

(v) 副 腎

2000 r, 4000 rでは, 殆んど照射による影響が判然とせず, 両群の差異が明らかでなく, 6000 r, 8000 rの1週目より, 始めて第29図に示す如く, 束状層に壊

死巣を非冷却群の一部に認めた。

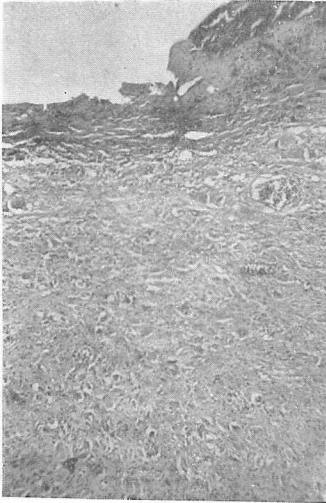
(vi) 皮 膚

照射の影響を最も強くうけるとされる皮膚では, 2000 r照射では両群共1週目より充血, 出血性壊死等

の強い変化が見られ、僅か乍ら皮下組織の保全される傾向が冷却群に高い様に考えられる。

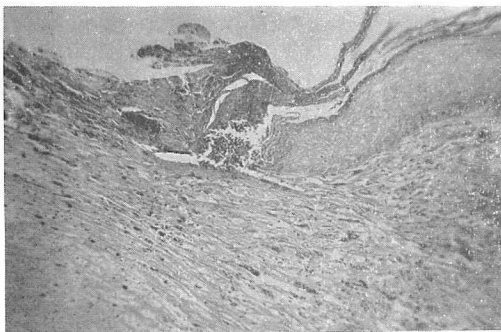
4000 r 以上では 壊死、脱落が強く、両群における差異は不著明である。即ち対照例では、表皮及び腫瘍組織の壊死が見られ(第30図参照)、一部に尚、腫瘍組織が残存し、又冷却群でも対照例の如く、照射部位の皮膚、腫瘍細胞の壊死は可成り強い。しかし冷却群では、対照群に比べ周囲の表皮は比較的良く保たれている点は興味深い(第31図参照)。

第30図 対照例皮膚所見



(4000 r 3 週後 ×100 表皮, 腫瘍細胞の壊死が強度。一部に腫瘍細胞が残存す)

第31図 冷却例皮膚所見

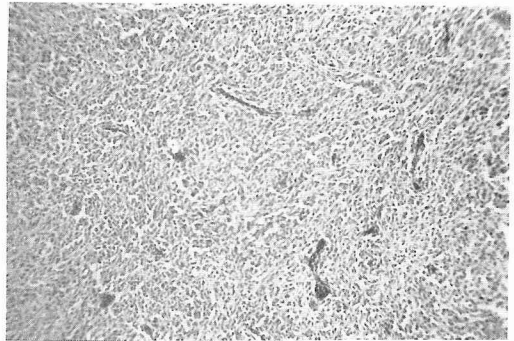


(4000 r 3 週後 ×100 表皮, 腫瘍細胞の壊死は強いが、周囲の表皮は、第30図に比し良く保たれている)

(vii) 腫瘍組織

2000 r では、1 週日より壊死崩壊像を認めるが、対照群に著明な傾向を認めるものが多く、第33~34図の

第32図 非照射例腫瘍所見

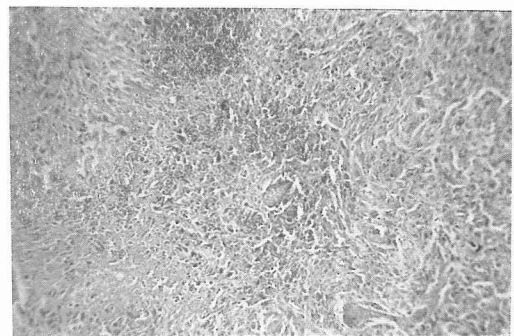


第33図 対照例腫瘍所見



(4000 r 1 週後 ×100 著明な壊死像を認める)

第34図 冷却例腫瘍所見



(4000 r 1 週後 ×100 出血を伴った壊死像が認められる)

如く、4000 r ~8000 r では両群共に著明な壊死像を形成し、日数経過と共に腫瘍組織の萎縮、縮少は著明と

は放射線により生じた OH 基, H_2O_2 及びそれ等の酸化物質を比較的短期間に組織細胞の中で自然に不活性化する。) 同様の理由によるものと考へられる⁽³⁾⁽⁸⁾⁽¹¹⁾⁽²⁵⁾⁽³³⁾⁽³⁵⁾。

その他、今日迄、動物植物細菌等を使用して、Anderson, Holthusens, Hollander, Giels, Riley, Thoday, Read, Reinholz, Aurand 等の報告があり、実際的にも、Schmerz 等の圧迫により酸素圧を変化させて照射する研究等の報告も出されている。一方低体温時の酸素情況は豊島、渡辺等の報告では 27°C で 50% の減少が確認されている⁽²⁰⁾⁽²⁵⁾。一般に体温の下降と共に血液のヘモグロビン解離曲線は左方に移動し、即ち一定の酸素分圧があつても血中の酸素は組織内へ移動し難くなり、その為たとえ血中に充分なる酸素があつても組織は低酸素症を来すことが知られており、此の事は細胞内酵素系の低温による活性低下が関与するものと考えられている⁽²⁰⁾⁽²⁵⁾⁽³¹⁾⁽³⁶⁾。又低温麻酔時に併用される各種麻酔剤(ペンタール、メンブタール、エチールウレタン)やクロールプロマジン等でも動物実験では、単独使用時でも可成りの放射線副作用防止作用のあることが諸家により報ぜられているが、此等も一面では体温の低下作用に基く変化によるものと考えられる⁽¹⁹⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾。低体温時の組織酸素分圧は著者の検討でも著明な減少低下が認められ、特に正常組織では低下の程度が著明で、腫瘍部に比し相対的低酸素状態が作り出される事を認めた。

低体温、或いは麻酔剤等と低体温の併用下におけるかかる酸素情況の変化を利用しての照射実験は、かなり以前からも試みられ Langendorff & Koch (1954)⁽¹⁰⁾ の実験を始め、Stender & Hornykiewytsch (1955)⁽²⁶⁾ 等いずれも、その実際応用の可能性を推測している。特に、Hiltemann (1955)⁽⁹⁾ は人工冬眠法の放射線療法への応用につき綜説を発表し、人工冬眠法の応用が時間的、経済的な面から期待出来ると強調している他、Palmieri & Miceli (1959)⁽²²⁾ はコウモリ、蛙で冬眠時と冬眠覚醒時のラジウム照射反応情況に極めて著明な差ありとする興味ある成績と共に、4 例の臨床例(直腸温 33°C)の経過をも報告し、照射後 10 日目に最も著差を生ずることを認めている。

本邦でも井上⁽¹³⁾、足沢⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾、谷川⁽¹⁴⁾、芦沢⁽¹⁾⁽²⁾、梅垣⁽²³⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾、小林⁽¹⁵⁾、林⁽¹⁾等の関連研究が出されている。

即ち、足沢は低体温正常ラツテに 500 r ~ 2000 r 全身照射を行い、明らかに低体温例では延命効果があり、特に照射量 1000 r ~ 1500 r で、その差が最も著明であること、及び担瘤ラツテに関しても同様の成績が

認められた事を報じている⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾。又、臨床応用例でも局所変化の軽微傾向や、腫瘍の消退等好成績を得ており、更に家兎、ラツテを用いての梅垣等の実験では 5% の低酸素下の 5000 r 照射群が 4 気圧酸素中の 3000 r 照射群と略々等しい事を認め、低酸素下における感受性の低下を立証している。しかし、梅垣等のこの実験では治療比の改善はみられておらず、その後の同氏の低体温照射法で始めて好成績がみられており、殊に上腹部照射例で著しいと報告している⁽²³⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾。

やゝ研究目的は異なるが、林は胃腸吻合時のレ線照射影響を成犬で実験し、常温下では 5000 r で著明な障害発生があるのに対し、低体温麻酔下では 10000 r 以上の照射が可能であり、且つ血管保存も良好で組織学的にも退行変性の軽微化、再生能の活潑化等興味ある結果を報告している⁽¹¹⁾。

病理組織学的な面での検討では Palmieri & Miceli⁽²²⁾、谷川⁽¹⁴⁾、松本⁽²⁾、芦沢⁽²⁾等の報告があるが、一般的に人工冬眠群では心臓、肝臓、副腎における histic-fibroblastischer Entwicklung は極めて軽微と述べている。

著者の今回の実験では、各種の変化の軽微傾向をうかがわせるものがあつたが、しかし実験腫瘍の選定を始め照射術式、照射線量、腫瘍の変化情況等の再検討と、かかる実験成績の判定には極めて慎重なる態度が必要である事を痛感し、本法の臨床応用には今後更に基礎的検討を充分に実施する必要性のある事を確認した。

第8章 結 語

悪性腫瘍の放射線療法における限界点を打破する一つの方法として、近時注目を集めている冷却照射法、殊に全身冷却照射法に関し 2 ~ 3 の基礎的検討を行い、以下の如き知見を得た。

(1) 27 ~ 28°C の直腸温時では、冷却の効果は 2000 r、4000 r 照射群では一応認められたが、6000 r、8000 r では冷却の効果は不著明であつた。

(2) 腫瘍の縮少は 4000 r 以上の照射群にて認められ、2000 r では発育抑制の傾向を認めるのみであつた。又、冷却による放射線感受性の低下は正常組織のみならず、癌組織自体にも認められる事が推測された。

(3) 副作用の発現頻度は冷却群に対照群より低い傾向を認めた。

(4) 体重の変化では、担瘤ラツテの冷却照射群では対照群に比し 2000 r では殆んど照射による影響は現れず、4000 r を照射した場合にも体重の速かな恢復が見られた。

(5) 斃死状況では冷却群の4000 r 照射では33%が20日以上生存し、対照群では10日目に半数が死亡し、20日目には18%が生存したにすぎない。

(6) 病理組織学的変化でも、冷却群は障害が少く、2週目が最も変化が著明であり、3週目には恢復像を示すものを認めた。

以上より冷却照射法は、冷却法の改善検討により実際に臨床に応用し得る可能性があるものと推測されたが、尚、今後多くの基礎的問題点を有する方法であると考へられた。

稿を終るに臨み、御懇篤なる御指導、御校閲を賜った岩井教授、直接御指導を頂いた福田助教授に深謝すると共に、松沢博士、塩沢博士の御援助を感謝します。又、甲田学士をはじめ教室員各位の御協力に謝意を表します。

尚、本論文の要旨は、昭和37年3月、第14回日本産科婦人科学総会、及び、昭和37年5月、第26回関東連合地方部会に於いて発表した。

文 献

- ①芦沢：日医放誌 18：1683, 1959. ②芦沢：日医放誌 19：1416, 1959. ③江藤・他：放射線医学 医学書院 1959. ④P. H. Flanders et al：Radiology. 74：956, 1960. ⑤L. H. Gray et al：Brit. J. Radiol. 26：638, 1953. ⑥G. Grüssner et al：Strahlenther. 100：241, 1956. ⑦Holthusen H.：Arch. ges. Physiol. 187：1, 1921. ⑧平出：SHの進歩 医学書院 1954. ⑨H. Hiltemann：Strahlenther. 96：458, 1955. ⑩原・他：日本臨床 18：894, 1960. ⑪林：信州医誌 12：18, 1963. ⑫伊藤：総合診療 2：3. ⑬井上：日医放誌 4：12, 1943. ⑭岩井・他：日産東京会報 11：16, 1962. ⑮岩井・他：日産婦誌 14：193, 1962. ⑯岩井・他：世界産婦人科綜覧 11：438, 1963. ⑰小林：産婦の世界 11：1693, 1959. ⑱小林・他：信州医誌 11：440, 1962. (会). ⑲H. Langendorff et al：Strahlenther. 94：411, 1954. ⑳D. M. Little：Anesthesiology. 20：842, 1959. ㉑望月：生体の科学 3：5, 1952. ㉒望月・他：生体の科学 5：117, 1953. ㉓百瀬：日医新報 No.1553：555, 1954. ㉔松本：日医放誌 18：1059, 1958. ㉕E. Magdon：Strahlenther. 122：103, 1963. ㉖P. Knocker：The Lancet 22：837, 1955. ㉗中村・他：日医放誌 22：1131, 1964. ㉘大野：麻酔 6：48, 1957. ㉙大森：麻酔 6：545, 1947. ㉚Patt H. M. et al：Science. 110：213, 1949. ㉛K. E. Penrod：Am. J. Physio. 114：79, 1951. ㉜G. A. Palmieri et al：Strahlenther. 110：161, 1959. ㉝E. Reinholz et al：Strahlenther. 94：646, 1954. ㉞笹本：総合臨床 4：19, 1955. ㉟H. Stender et al：Strahlenther. 96, 445, 1955. ㊱H. Stender et al：Strahlenther. 96：453, 1955. ㊲H. von Saal et al：Strahlenther. 102：31, 1957. ㊳坂本：信州医誌 8：1505, 1959. ㊴笹本：日医新報 No.1964：23, 1961. ㊵K. W. Schmeider：Strahlenther. 122：76, 1953. ㊶武内：日医放誌 16：693, 1956. ㊷豊島：麻酔 6：49, 1957. ㊸谷川：日医放誌 18：91, 1958. ㊹谷川：日医放誌 18：1240, 1958. ㊺田坂：総合医学 16：305, 1959. ㊻足沢：日医放誌 21：463, 1961. ㊼足沢・他：日医放誌 22：602, 1962. ㊽梅田：癌 43：120, 1952. ㊾梅田：癌 46：367, 1955. ㊿梅田：癌 46：369, 1955. ㊽Umegaki：Med. J. Shinshu Univ. 5：97, 1960. ㊽梅垣・他：日医放誌 21：460, 1961. ㊽梅垣・他：日医放誌 22：602, 1962. ㊽梅垣・他：日医放誌 22：1327, 1963. ㊽渡辺：日外会誌 58：1676, 1957. ㊽D. Winne：Strahlenther. 120：611, 1963. ㊽山瀬・他：順天堂医学雑誌 1：212, 1955. ㊽吉村・他：冬眠剤療法と冬眠麻酔 診断と治療社 1956. ㊽山村：麻酔 6：46, 1957. ㊽山村：日医新報 No.2013：114, 1962.