

## 篩照射法の研究(第3報)

昭和32年8月23日 受付

信州大学医学部放射線医学教室(主任:金田教授)

有 賀 薫

## 緒 言

篩照射法によれば普通照射法の約5倍に相当する大量のレ線に皮膚は耐える。然し何故に篩を通して空間的に分割照射すれば、折くの如き大量のレ線照射が可能であり、潰瘍の如き重篤なる皮膚障害を残さないかに関しては、現在に於いても未だ解明の域に達して居らない。

著者は Studies on the Sieve Irradiation<sup>①②</sup>と題する第1報に於いて、篩照射を行つた家兎耳翼皮膚の組織呼吸を測定し、1cm直径、面積比4:6の篩を用いた場合には、普通照射法を行つたものに比し、照射後3日に於いて $Q_{O_2}$ 値の上昇を認め、また第2報に於いては0.5cm直径の、同じく面積比4:6の篩を使用して、 $Q_{O_2}$ 値が24時間後に上昇し、回復が1cm直径の篩を使用した場合よりも早いことを知つた。この結果は近藤<sup>③④</sup>が種々なる篩を用いて、家兎耳翼血管の組織学的検討を長期間に亘つて行つた実験結果とも、一致するものであつて、面積比が同じであつても、開放部の大きさが小さくなるに従つて、そこに生起される生物学的反応は軽度となる。Kaneda<sup>⑤</sup>は照射野因子なる概念を導入することによつて、この様な現象を説明す可きものであると考え、照射野が小さくなるに従つて、照射野の周辺に対する面積の比が大きくなるので、照射野と直接照射を受けない周辺部健康組織との境界面積が、照射野因子に最も大きな影響を及ぼすものであると推測している。周辺健康組織との境界面積の増加によつて、求心的には周辺よりの回復が考えられるが、また遠心的に照射野に産生された毒性物質の拡散面積の増大が推測される。

著者は拡散物質であるヒアルロニダーゼを用いることに依つて、照射野に産生されると考えられている毒性物質を拡散せしめた場合に、レ線による皮膚障害が、はたして軽減されるや否を検討することにより、照射野因子なる考え方の間接的立証を企図した。

## 実験方法

実験動物として白色家兎の体重2kg前後のものを使用した。照射部位は腰部とし、予め可及的に短く5mm位に剪毛して後、1cm直径の照射野にてPhillipus型近接照射装置を用いて照射した。照射は同一の照射条

件にてA, B, C, Dの四ヶ所に5cm以上の間隔を置いて行つた。Aの部は照射のみとし、Bは照射直前にヒアルロニダーゼを注射し、Cは照射後に同様にヒアルロニダーゼを注射した。ヒアルロニダーゼとしては持田製薬のスプレーゼを用い、生理的食塩水1c.c.中に500単位が含有されているもの2c.c.を皮内に注射した。またDの部は照射直前に生理的食塩水2c.c.を注射し対照とした。

照射条件は管電圧40kV、管電流2mA、距離2cm、濾過板を使用せず、線強度は毎分10,000rであつて、一回に30,000rを照射した。

## 実験結果

家兎5例について行つた実験では、照射野皮膚に次の如き局所々見が認められた。

## 1. 肉眼的所見

照射のみを行つたA部では、照射後7日頃より照射野に一致して、淡き黄褐色の色素沈着が見られ、16日頃より脱毛が認められる。この頃より照射局所の皮膚の肥厚が著明となり、表皮剝離がある。20日前後に照射部に一致して糜爛が見られ、その中央に潰瘍を形成した。

この潰瘍は漸次拡大して略々照射野に一致した大きさとなる。その後、潰瘍面は痂皮にて覆われ、潰瘍周辺は不正であつて、僅かに堤防状に隆起している。

またDの食塩水を皮内注射した部にも、これと同様の所見が認められ、照射直後にスプレーゼを皮内注射したC部に於いても、特にこれと異つた所見は見られない。

然し照射直前にスプレーゼを皮内注射したB部には、色素沈着は10日頃より認められ、約3週後に脱毛が現われ、一般に照射局所の皮膚の反応は、他の三部より遅れて発現する傾向が認められ、3ヶ月に亘る長期の観察にても潰瘍を形成しない。

即ち、照射直前のスプレーゼ皮内注射は、照射局所の皮膚反応を軽減せしめるものゝ如くである。

## 2. 組織学的所見

照射後4週並びに10週に、前記のA, B, C, Dの各部位の組織学的検討を加えた。

## A部(照射のみ)

照射後4週の所見は次の如し。

上皮層は上皮突起の消失、扁平化とともに軽度の過角化を伴い、正常皮膚上皮層の4~5倍にまで肥厚し、照射野の中心部は遂に壊死崩壊して、潰瘍に陥っている。次に正常では上皮下層に多数に認められる毛嚢は、照射部位では全く跡かたもなく消失して、著明な癬痕様の緻密なる結合織増殖巣にかわり、潰瘍巣につどいている。筋層も又照射部位に行くにつれ急激に壊死崩壊して、略々潰瘍底を形成し、かろうじてその陰影を認め得る程度となる。筋層下組織は照射部位に近づくにつれて、線維性に肥厚し、潰瘍底部ではかなりの厚さになつてゐる。然し比較的粗鬆で、変性状である。以上の如く潰瘍は筋層の一部をかろうじて残す程度の深さを示し、潰瘍底部は変性壊死性で肉芽形成等は見当たらないが、潰瘍周縁から正常皮膚組織にかけては、細胞成分に乏しい癬痕様結合織の増殖が見られる。該部に於いては血管の数は少いが、拡張性である。

照射後10週の所見

照射部位には、扁平な軽度の過角化層を伴つた重層扁平上皮に覆われた極めて限局性の、細胞成分に殆んど欠けた小結節状癬痕組織とみてよい緻密な結合織増殖巣が存在し、周囲健常組織と劃然と区別されている。変性乃至壊死性病変等は最早認められない。癬痕組織下層には毛嚢組織が盛んに増殖して来ている。然しその配列等是不規則性である。筋組織は全く消失し、その部に癬痕組織と見做してよい結合織性の増殖が起つてゐる。即ち照射部位は癬痕組織と、之を包圍するかのようによつて毛嚢からなる再生組織が認められる。

B部（照射直前にスプレーゼを皮内注射する）

照射後4週の所見

正常皮膚から照射部位に向つて対照群とよく似た病竈の経過を示しているが、その障害の程度は軽く、潰瘍形成は見られない。即ち照射部皮膚は、突起に全く欠けた扁平にして、肥厚した上皮層で被覆され、その下に著明な結合織増殖を伴つた肉芽様組織が発育している。この組織は普通に見られる肉芽に比し、遂に細胞成分に乏しく、対照例に比較すれば浮腫状、粗鬆性で、少量の細胞浸出をとめない、瀰漫性に広く及んでいる。殊に筋層等の萎縮、変性、消失等の退行像の程度が対照の照射のみを行つたA部に比べ軽度であつて、著明な壊死像は全く見られない。既存結合織も認めることが出来る。該部に於いては血管がかなり多数認められるが一般に小形で、軽く肥厚性に見える。

照射後10週の所見

照射部位の上皮は、次第に正常部位のものに近くなり、厚さも減じ、表皮突起も発達してくる。軽度の過角化を伴つてゐる。この表皮下に接して、対照群に比較すれば、うすくて表在性に見えるが、その周囲への拡がりも寧ろ広い、結合織の増殖が存在する。この結合織増殖は対照群に比すれば、やゝ粗鬆性で境界も不鮮明である。然しこの部も細胞成分に乏しく、癬痕組織といつてよいものである。この癬痕組織は直接周囲の健常組織につらなり、4週の見と同様に変性、壊死組織等は見られない。照射部位では筋組織は全く姿を消し、癬痕組織下層には毛嚢組織が新生増殖して来ているのが目立つ。即ち照射部位は上皮層の下に、対照例に比しうすい癬痕性の結合織増殖があり、次いで不規則性ながら毛嚢の新生層、更らに粗鬆な結合織層と並、び筋層を欠除するので全体としては寧ろ健常部位よりも非薄になつてゐる。

C部（照射直後にスプレーゼを皮内注射する）

この部はA部並びに次に記載するD部と特に著しき差が見られない。

D部（照射直前に生理的食塩水を皮内注射する）

照射後4週の見

健常組織から照射部に移るに従つて、上皮の肥厚並びに扁平化が認められ、照射野中央は遂に潰瘍に陥つてゐる。毛嚢も又照射部では高度の障害を受けて居り、殆んど消失している。筋組織は毛嚢に比すれば比較的除々に変性、壊死に陥り、潰瘍底では辛じて見分けがつく程度である。即ち潰瘍は略々筋層にまで達していると見てよい。筋層下の組織も変性し、浮腫状に肥厚している。潰瘍部は全く無構造の壊死像にて占められて、周囲健常組織とかなりよく境されているが、対照例に比較すれば不鮮明である。然しスプレーゼ注射群よりは限局性でどちらかと云えば、対照群に近い像を示す。即ちこの例でも未だ反応性の細胞浸潤や、再生像は見当たらない。比較的限局性の壊死性変化がその主病変をなす。

照射後10週の見

照射部位は扁平な、かなり著明な過角化を伴つた上皮で覆われ、その下に限局性の結合織様の癬痕組織が存在する。対照例に比較すればやゝ粗鬆浮腫状で少量の円形細胞浸潤を伴つてゐるが、スプレーゼ注射群よりは限局性結節状に見える。癬痕組織下層にはかなり規則性の毛嚢増殖が層状に存在して、恰も癬痕巣を包圍するかの如く見える。然し筋組織は全く消失して、やゝ厚い結合織の増殖層が最下層を形成している。何

れにしても、照射部位は最早変性乃至壊死組織等は見当らず、限局性の結合線性癬痕組織と、再生増殖した毛嚢組織がその主体をなして来ている。全体として対照群に近い像を呈している。

### 3. 小 括

以上の如く、照射後4週の見では、無処置群であるA部に於いても、生理的食塩水を皮内注射したD部に於いても、照射野の中央に潰瘍形成が認められ、また照射直後にスプレーを注射した部に於いても同様に高度の皮膚障害が組織学的に証せられた。然しスプレーを照射直前に注射したB部に於いては、潰瘍の形成が全く見られず、皮膚組織のレ線による障害の程度は、他の部に較べて軽度であつた。また照射後10週の見にては、B部のみならずすべての部に於いて、治癒痕癬の傾向が認められた。

照射したレ線量は30,000rの如き大量であるに拘らず、そこに生起された皮膚の反応が比較的軽度であるのは、照射野が1cm直径の如き微小照射野であつたことに依るものと推測される。

### 総 括

Kaneda and Tane<sup>④</sup>は簡照射を行つた300人の人体皮膚の反応を観察した結果より、平均一日回復率を求めている。1cm直径、面積比4:6の簡では、開放部が分割照射毎に一致した場合には18.4%であり、一致せしめず万遍なく皮膚面を照射した場合には12%となつて居り、これをSakka<sup>⑤</sup>の求めた、普通照射法による人体皮膚の回復率が9%であるとの結果と比較すれば、簡の開放部が一致した場合には約2倍に相当し、一致せぬ場合には1.3倍になつている。また同面積比の0.5直径の簡では、二つの相隣れる開放部の間隔が2mmになるので、開放部を分割照射毎に一致せしめることが難しくなる。従つて0.5cm直径の簡にては開放部を一致せしめず、万遍なく皮膚面を照射した場合の平均一日平均回復率を求めて居り、得られた数値は14.5%であつて、普通照射法の1.6倍に相当する。

以上の結果は、レ線照射を行つた皮膚の回復率が、分割照射の全期間を通じて同一であるとの假定に基くものである。

簡照射法による皮膚耐線量の上昇は、最大限では普通照射法の約5倍に相当するが、上記の如く臨床経験より求めた一日平均回復率は、結果より得られたものであつて、簡照射法によれば何故に大量のレ線に、皮膚が耐えるかの本質的な説明とはならない。また金田外<sup>⑥</sup>が簡照射を行つた、人体皮膚の組織所見を検討し、皮膚血管に異常がないという興味ある知見を得て

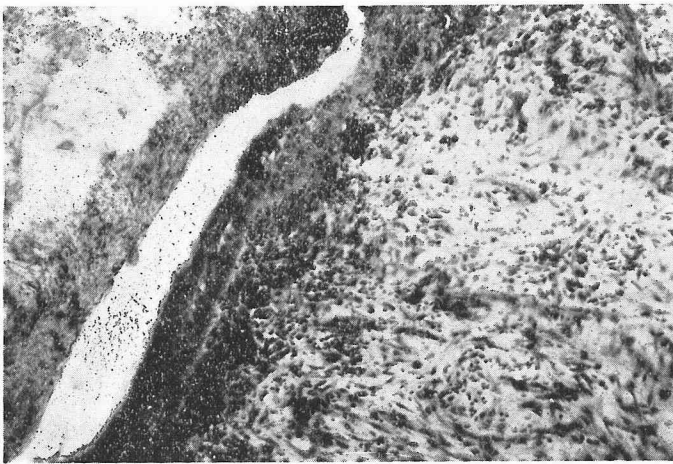
いるが、これは何故に潰瘍の如き重篤なる皮膚障害を来たさないかの説明とはなり得ても、何故に血管に障害を来たさないかの説明とはならない。

Goldfeder<sup>⑦</sup>は直接照射を受けない周辺部組織よりの回復を考えて居り、Kröker<sup>⑧</sup>、Eichhorn und Matschke<sup>⑨</sup>は照射野に産生された毒性物質の拡散を推測している。Joyet und Hohl<sup>⑩</sup>もまた毒性物質の拡散を考え、表面線量の対数は照射野の大きさに逆比例するという。

また簡の開放部の大きさが小さくなるに従つて、所謂簡効果が高くなるという事実に関しては、既に近藤の実験があり、Kereiakes, Parr, Storer and Krebs<sup>⑪</sup>は全身照射を行つたマウスの生存率を求めることにより同様の関係を見て居り、最近にはBarth, Schuba und Wachsmann<sup>⑫</sup>の記載がある。この様に簡効果が照射野の周辺長さに対する照射野面積の比 $\left(\frac{2}{r}\right)$ に関係することに就いては、第2報に記載した如くであつて、半径が $\frac{1}{2}$ になれば、その比は2倍になる。また照射野に産生される毒性物質の量は照射野の面積に比例すると考えられるので、照射野が小さくなるに従つて、産生された毒性物質の量に比較して、拡散面積が増加する。この考え方を間接的に実証するため、著者は照射直前にヒアルロニダーゼを照射野の皮下に注射して、皮膚の反応を観察したのであるが、ヒアルロニダーゼ注射を行つたものは、然らざるものに比し皮膚の障害は極めて軽く、軟線を大量に一時照射したに拘らず、照射局所に肉眼的にも、組織学的にも潰瘍の形成が認められなかつた。

この実験結果は、レ線の皮膚に及ぼす障害は、直接作用によるものゝ外、照射野に産生された毒性物質、即ち間接作用物質による影響の占める部分が尠くないことを裏付けるものであつて、間接作用物質の照射野周辺への拡散は、局所の生物学的反応を軽減せしめるものなることを推測せしめる。

簡照射法の特徴として、第一に皮膚耐線量の上昇を指摘することができるが、この外に全身に及ぼす放射線の影響の軽微であることが注目される。照射された放射線の量に比較して宿酔症状の発現が少なく、また血液像に及ぼす影響も軽度である。この事実は既にGoldfeder, Marks<sup>⑬</sup>、Cohen et al.<sup>⑭</sup>により認められて居りPfeifer und Seidel<sup>⑮</sup>、Becker und Kuttig<sup>⑯</sup>の記載がある。Becker, Stodtmeister, Flidner und Kuttig<sup>⑰</sup>はラツテに全身照射を行つて、30日間の生存率を見て居り、普通照射にて600rを照射したものと30日後の生存率は35%であるが、簡照射にて1390rを



A部 (照射のみ)

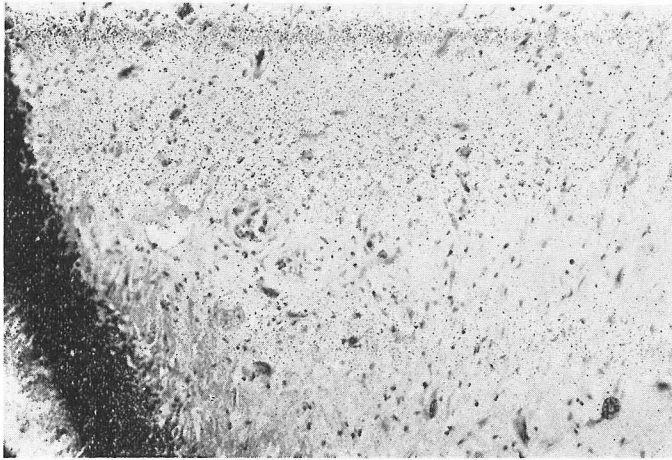
照射後4週の見

照射野中心部は壊死崩壊し潰瘍に陥つてい

る。

潰瘍底部には著明なる細胞浸潤出血が認め

られる。

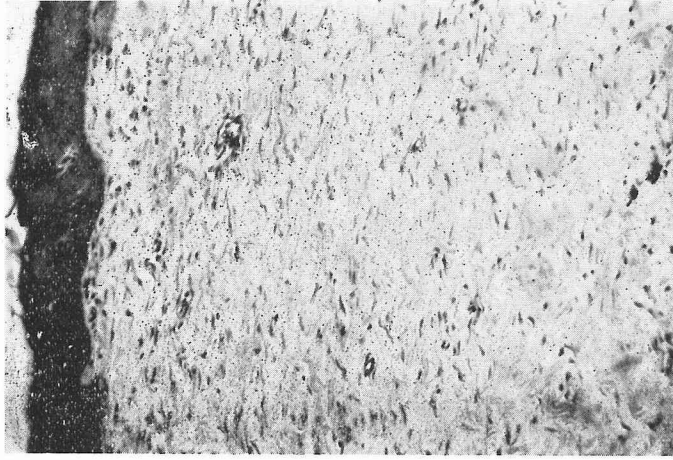


D部 (照射直前に生理的食塩水注射)

照射後4週の見

中心部はA部同様潰瘍に陥り、潰瘍底部に

は核塵の集簇が層状に存在する。



B部 (照射直前にヒアルロニダーゼ注射)

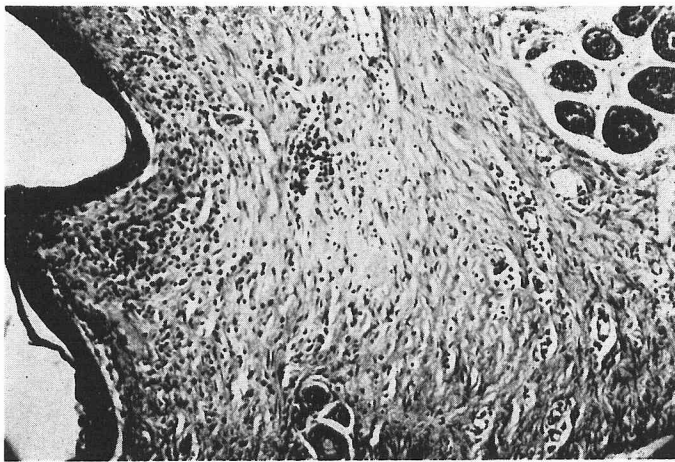
照射後4週の見

上皮の肥厚は認められるが、潰瘍の形成は

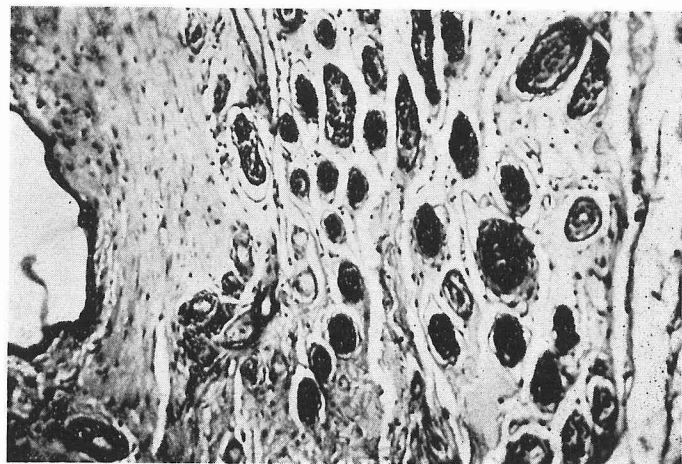
ない。



A部：照射後10週の所見  
表皮は軽度肥厚し、表皮下結合組織は緻密に増殖している。筋組織は全く消失している。



D部：照射後10週の所見  
瘢痕組織はA部に比較してやや粗鬆浮腫状で、少量の円形細胞浸潤を伴っている。



B部：照射後10週の所見  
表皮の肥厚は認められない。結合組織の増殖はA部に比較して軽度である。

照射した場合には75%であつたと述べて居り、血液像にても顆粒白血球数、赤血球数の減少率が節照射例では少ない。

Bauer, Piller und Schneider<sup>20</sup>は同じくラツテを用い、普通照射法にて1200r、節照射法にて3600rを全身照射して、生存するものの比が1:1.8であつたと報告している。

同様の実験は家兎を用いた、両角<sup>21</sup>の実験によつても実証されて居り、また種井<sup>22</sup>は家兎卵丸の一例に面積比4:6の節にて1500rを一時照射し、他例に普通照射法にて600rを与えて、精細胞数の消長を数的に求め、節照射を行つたものでは障害の程度が、普通照射を行つたものに比し軽度であることを認めている。

以上の如く節照射法にては、不連続性に空間的に分割照射されている表面の皮膚のみならず、全身に及ぼす影響が軽微であることは注目すべき事実である。

以上の如き特異なる局所、並びに全身の反応は、節を通して多数の鉛筆様の線束によりて照射された部分と、直接照射されない周辺部との間に特異なる生物学的反応が、相互に交渉し合う結果に依るものと推測される。周知の如く放射線の生物学的作用には、直接作用と間接作用とがある。Lasnitzki<sup>23</sup>は、放射線の腫瘍に及ぼす効果の三分の一は直接作用であり、三分の二は間接作用によるものであると推定している。この直接、間接の両作用の生物学的作用に占める割合については、今後の検討に俟つより外ないが、放射線生物学的作用の中、間接作用の占める部分が少くないことは、著者の行つたヒアルロニダーゼによる実験からも充分に推測される。また照射直前の注射は局所の放射線による障害の軽減に効果的であり、照射直後の注射が効果的でないという結果から、照射中に間接作用物質の周辺よりの拡散が推測され、この拡散に伴う稀釈が考えられる。従つて、もし茲に微小照射野によれば、照射レ線量に相当する生物学的作用が生起されないという興味ある事実の説明の根拠を、前述の如く照射野周辺の長さに対する照射野面積の比に求め、照射野に産生された毒性物質の周辺への拡散と、これに伴う稀釈に置くなれば、照射中に毒性物質の拡散があり、従つて高度の組織学的反応が、照射局所にもともと生起されないのではないかと考えられる。即ちレ線により組織学的に高度の障害が生起されて、それが周辺より回復されるという、所謂 Ellinger<sup>24</sup>の Pseudo-recovery は必ずしも否定出来ないが、それよりも局所に初めから、照射されたレ線量に相当する生物学的作用が生起されないのではないかと推測を、この実験

結果は裏付けるものである。

### 結 語

家兎腰部に軟レ線を用いて、直径1cmの照射野にて30,000rを一時照射すれば、照射局所に潰瘍を形成する。然し照射直前にヒアルロニダーゼを皮内注射すれば潰瘍の形成を見ず、皮膚の障害は軽度である。然し照射後にヒアルロニダーゼを皮内注射した場合には、注射を行わない場合と同様に高度の障害を来す。

この実験結果は、レ線による局所の障害は、直接作用によるものの外、間接作用物質によるものの占める部分が甚だ少くないことを推測せしめると共に、照射野が小さくなるに従つて、そこに生起される生物学的反応が軽減されるという興味ある事実の解明に有力なる根拠を与えるものであると考える。

拙筆するに当り組織学的検討に際し、多大の御指導、御援助をたまわつた信州大学第1病理学教室矢川助教及国立予防衛生研究所病理部浅野助手に深謝します。

本研究は文部省科学研究費の補助を受けたことを附記し謝意を表す。

金田 弘

### 文 献

- ①Ariga: Med. J. Shinshu Univ. 2, 1957; 101-110.  
 ②Ariga: Med. J. Shinshu Univ. 3, 1957; 309-315. ④近藤: 日本医放会誌, 16, 1957; 1069-1079. ④近藤: 日本医放会誌, 17, 1957; 21-29. ⑤Kaneda: Med. J. Shinshu Univ. 1, 1956; 243-248. ⑥Kaneda and Tanei: Med. J. Shinshu Univ. 2, 1957; 209-214. ⑦Sakka: Bull. Tokyo Med Dent. Univ. 3, 1956; 109-133. ⑧金田外: 日本医放会誌, 15, 1955; 1-11. ⑨Goldfeder: Radiology 57, 1951; 845-863. ⑩Kröker: Fort. a. d. Geb. d. Röntg. 84, 1956; 392. ⑪Eichhorn und Matschke: Strahlentherapie 99, 1956; 536-548. ⑫Joyet und Hohl: Fort. a. d. Geb. d. Röntg. 82, 1955; 384-400. ⑬Kereiakes, Parr, Storer and Krebs: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 86, 1954; 153-156. ⑭Barth, Schuba und Wachsmann: Strahlentherapie 103, 1957; 467-471. ⑮Marks: Radiology 58, 1952; 338-341. ⑯Cohen, Schapiro, Keen, Cohen and Moor: Brit. J. Radiol. 27, 1954; 402-406. ⑰Pfeifer und Seidel: Strahlentherapie 101, 1956; 325-342. ⑱Becker und Kuttig: Strahlentherapie 101, 1956; 253-259. ⑲Becker, Stodtmeister, Fliedner und Kuttig: Strahlentherapie 101, 1956; 272-277. ⑳Bauer, Piller und Schneider: Strahlentherapie 100, 1956; 16-29. ㉑両角: 日本医放

会誌, 17 (投稿). ②種井: 日本医放会誌, 17 (投稿). ③Lasnitzki: Brit. J. Radiol. 20, 1947; 240-247. ④Ellinger: Radiology 57, 1951; 845-863.

## Studies On The Sieve Irradiation

### 3. Upon the histological changes of the skin irradiated after subcutaneous injection of hyaluronidase

Kaoru Ariga

Department of Radiology, Faculty of Medicine,  
Shinshu University

(Director; Prof. H. Kaneda)

The degree of injuries of the rabbit's skin irradiated after the subcutaneous injection of hyaluronidase with a field of 1 cm. was slighter than that irradiated with the same dose without the hyaluronidase injection. However, when the hyaluronidase injection was performed immediately after the irradiation the degree of skin injuries was

almost similar as that irradiated without the injection.

From these results the following conclusions were conceivable:

1. It is supposed that indirect substances produced in the irradiated area were diffused and diluted by the action of hyaluronidase and the injuries on the irradiated area, corresponding to the irradiated dose, did not happen to occur.

2. It is considered that the smaller the field is, the larger the rate of the perimeter to the dimension of field is, therefore the indirect effects substances in the irradiated area were diffused from the circumference of the field to the more extent.

3. From these results, it is to be supposed that the greater part of irradiation effects is affected by the indirect substances.

## 脾細胞の無糸分裂に関する研究

### I 正常ラットにおける脾細胞

昭和32年9月6日受付 (特別掲載)

信州大学医学部第一解剖学教室 (指導: 尾持昌次教授)

白 沢 昭 光

#### 緒 言

上皮が一般に活潑な細胞増殖を営むことは周知の事実であり、これに関する研究は数多くなされつゝある現状であるが、腺上皮の補充に関しては未だに不明の点が少ない。即ち口腔腺には既に各時期の有糸核分裂像が認められているけれど、脾臓には有糸核分裂についての報告はなく、いわんや無糸核分裂についての詳細な研究にも接しない。たゞ Jacoby はその細胞発育の週期に関する研究の中において、マウスの脾細胞についても検索し、脾細胞に二核状態の存在することを認め、これらが無糸核分裂に起因するものであろうとの見解を述べている。しかしこれらの研究はすべて従来より広く組織学的検索に用いられているところの、切片標本によるものであるから、私は当教室の尾持教授等の創案になる細胞分離永久標本作製法による標本を主とし、これに切片標本を参考としながら、ラ

ットの脾臓終末部の脾細胞を観察し、やゝ興味ある知見を得たので報告する。

#### 材料及び研究方法

材料はいずれも成熟したラットである。通常この種の組織学的な研究には、材料をパラフィン包埋の後に切片として観察するのが例であつた。私もこの方法によつて、脾臓の切片標本作製して観察したが、5μ位に切つても腺細胞及び胸心細胞の核が多少重なり合うことが多いので、有糸核分裂の観察には事欠かないけれど、無糸核分裂の観察には著しく不便を感じたのである。そこで私は且て尾持教授等の創案になる細胞分離永久標本作製法を利用して、脾臓細胞の分離永久標本をつくり、本研究の主なる用に供したが、従来の切片標本もつくつて観察した。

この分離細胞の永久標本をつくる方法については、既に本誌に公表されてはいるが、今その概略を述べ