

原 著

前照射に関する実験的研究

第1報 前照射後早期に移植せる腫瘍の発育並びに
組織呼吸について

昭和32年1月26日受付

信州大学医学部放射線医学教室 (主任:金田弘教授)

唐 木 靖 雄

1. 緒 言

前照射 preoperative irradiation, Vorbestrahlung とは手術前照射を意味し、手術後の照射 postoperative irradiation, Nachbestrahlung に対応したものである。

前照射は1921年に Stockholm の Radiumhemmet に於て初めて試みられ、その後 Nahmmacher^①(1928), A. Mayer^②(1930), Phahler^③(1930), Jüngling^④(1943), Ahlbom^⑤(1934), の報告等が散見されるが、最近には Peterson^⑥, Ralston^⑦(1951), Oelssner^⑧(1952), Kaae^⑨(1952), Steingraber^⑩(1952), Kohler^⑪(1952), Reichenmiller^⑫(1952), Ash, Peters & Delarue^⑬(1953), Francis^⑭外(1954), Leb^⑮(1954) 等の研究がある。

前照射は乳癌、子宮癌、口腔癌、喉頭癌、咽頭癌、直腸癌、骨肉腫等に行われているが、最も広く応用されているものは乳癌であつて、Westermarck^⑯, Nielsen^⑰, Kohler, Delarue^⑱, Endler^⑲の乳癌前照射成績を見るに、手術のみを行つたもの、或は後照射のみを行つたもの等に比し、5年治癒率に於いて20%以上の上昇を認めているものもある。

前照射の目的は次の5つに分けることが出来る。即ち第1に前照射により癌組織そのものをできるだけ破壊する(Jüngling)。第2に前照射により癌組織の生活力を減退せしめる(Westermarck, Oelssner, Kohler, Ash, 外)。第3に前照射により淋巴管を荒廃せしめ、転移を抑制する(Steingraber, Kratochvil^⑳, Kohler, Leb)。第4に前照射により局所の癌再発に対する防禦力を高める(Kohler, Leb)。第5に前照射により手術不能の癌を手術可能の状態にする。

然し上記の如き目的をもつて前照射を行うには何れ位の局所線量を要するかの最も重要な問題に関して、研究者により1000r から5000r の幅があり、意見の一致を見て居らない。Adair^㉑, Stein^㉒, Costlon^㉓, Meland^㉔の如きは、2000r にては前照射の効果を認めて居ないので、2000r では線量が充分でないとする

可きであろうが、乳癌の腫瘍線量は4500r とされて居るから、単に腫瘍の生活力を減退せしめることを目的とし、更に腫瘍母地の障害を考慮すれば、3000r~3500r が適当なる前照射線量と推測されるのである。

他方 Kohler, Leb のいう如く、前照射により局所の癌再発に対する防禦力を高めることを目的の一つとするものがある。Kohler は「局所の免疫」と称しているが、はたして3000r 前後の線量にて局所の免疫なるものが有り得るかは、全く憶測の範囲を出ない。レ線による局所の結合組織の線維化、淋巴管の荒廃、血管の障害等の如き、母地の障害が癌の発育を障害することは考えられないではないが、過大線量の照射による場合はともかく、前照射線量として適当と考えられている所の4週間に3000r を照射することにより、上述の如き組織の変化が認められるか、或はまた、組織の変化が見られなくても腫瘍の発育を阻害するか否かに関しては、私の調査した範囲では全く実証がない。

そこで私は吉田肉腫^㉕を前照射部位に移植して、腫瘍の発育の程度をその大きさを測定することにより、又腫瘍の活性度を組織呼吸を測定することにより求め、更に同時に前照射母地の組織学的検査を行つて、前照射の移植腫瘍に及ぼす影響を知らんとした。

2. 実験方法

試獣として平均体重100g 前後の埼玉県の雑系ラットを使用した。

レ線照射に際し、照射局所の移動を考慮し、10%ウレタン1c.c.を皮下に注射し、全身麻酔の下に一側大腿外側部に次の照射条件にて1回照射を行つた。また照射野以外の部分は5mm 鉛にて遮蔽し、可及的に散乱線、透過線の影響を避ける可く配慮した。

照射条件は次の如くである。

管電圧160kv, 管電流15mA, 濾過板として1mm Al板を用い、距離30cm, 照射野は直径3cmのものを使用した。線強度は162r 毎分である。

照射線量は500r, 1000r, 2000r, 3000r, 及び5000r

であつて、何れも1回照射である。

実験には吉田肉腫を使用した。レ線前照射後20分以内に、吉田肉腫の最も旺盛なる発育を示すと云われる4日目の腹水を探り、ツベルクリン注射器にて、前照射を行つた大腿外側の照射部位、並びに反対側の前照射を行わざる対称の部位に、それぞれ0.1c.c.皮下注射し、後者を実験対照とした。注射に際しては、局所に球状の膨隆を認めるごとくにし、球状の膨隆を認め得なかつたものは実験より除外した。

移植後4日目に至れば腫瘍は小指頭大の大きさに達する。従つて腫瘍の大きさの照射側、対照側の比較測定並びに腫瘍の組織呼吸の測定は、いずれも移植後4日目に行つた。またさらに、この時期に於ける腫瘍並びに腫瘍床の組織学的検討を加えた。

3. 実験結果

実験結果は腫瘍の大きさの比較と組織呼吸の測定値の比較及び組織学的検討の3つに分けて記載する。

A) 前照射直後に移植した吉田肉腫腹水の発育に及ぼす影響について

1) 前照射線量 500r 一時照射

500rを一側大腿部に照射し、直後吉田肉腫腹水を移植したものと、前照射を行わざる他側に同株の吉田肉腫腹水を全様に全量を移植したものと、移植後4日目の腫瘍の大きさを縦、横、高さを測定した結果は第1表に示す如くである。この実験数10例について推計学的吟味を加えて見た。即ち前照射を行つた側の値をxとし、対照側の値をyとし、 $y-x=d$ を求める。而して此等について Smirnof⁽²⁾の方法により棄却検定をする。

第 1 表

No.	x 500r 一時照射後移植					y 対 照					y-x=d
	縦	横	高	積 cm ³	体積×10 ³	縦	横	高	積 cm ³	体積×10 ³	
101	1.0	1.0	0.3	0.3	300	1.0	1.0	0.5	0.5	500	200
102	0.8	0.8	0.6	0.384	384	0.9	0.8	0.6	0.432	432	48
103	1.0	1.0	0.6	0.6	600	1.0	1.0	0.6	0.6	600	0
104	1.2	1.1	0.4	0.528	528	1.0	1.1	0.7	0.77	770	242
105	1.2	1.0	0.8	0.96	960	0.9	1.1	0.6	0.594	594	-366
106	1.1	1.1	0.9	1.089	1089	0.9	0.8	0.8	0.576	576	-513
107	1.2	1.1	0.4	0.528	528	1.4	1.1	0.7	1.078	1078	550
108	1.2	1.0	0.3	0.36	360	0.8	0.7	0.3	0.168	168	-192
109	0.8	1.0	0.4	0.32	320	1.2	1.1	0.4	0.528	528	208
110	0.8	0.6	0.2	0.096	96	1.0	0.6	0.3	0.18	180	84
Σ					5165					5426	261
平均					516.5					542.6	26.1

$$\text{公式 } T_N = \frac{1d_N - \bar{d}_1}{S}$$

により $T_N > T(a)$ なるとき異常と判定、棄却する。

但し N: 例数

\bar{d} : dの平均値

T(a): aの危険率で異常か否かの判定の境界

$$S^2 = \frac{1}{N} \sum (d - \bar{d})^2$$

T_N : 最も異常らしく見える数値

次に上記棄却すべきdを除いた後、前照射側と対照側とに於て有意差の有無を検する。

$$\text{公式 } t = \frac{d\sqrt{(N)(N-1)}}{\sqrt{\sum (d - \bar{d})^2}}$$

により $t_{N-1}(a) < t$ の時有意差ありとする。

更に照射側のx、対照側のyの各グループ中に異常値があるか否かを検討する。

公式は上述の式を用いる。

以上の如き推計学的吟味を加えた結果、500rを照射した10匹の示す値中には棄却すべきものはなく、亦 $d=y-x$ についても棄却すべきものはなく、尚xとyとの間に有意の差は認められなかつた。

即ち500r一時照射の前照射線量にては、照射直後に移植した吉田肉腫腹水の発育に及ぼす影響はない。

2) 前照射線量 1000r 一時照射

実験の結果は第2表に示した。前全様に実験数22例の測定結果について推計学的吟味を行う。この結果 $y-x=d$ に於て No.40は異常となり、x、yの個々のグループ中に於て No.2、No.1は各々異常となるため、結局 No.1、No.2、No.40の3例は棄却される。而してxとyとについて有意差の有無を検定すると

第2表

No.	x 1000r 一時照射後移植					y 対 照					y-x=d
	縦	横	高	積 cm ³	体積×10 ³	縦	横	高	積 cm ³	体積×10 ³	
1	1.5	1.6	1.3	3.120	3120	1.6	1.6	1.4	3.584	3584	464
2	1.5	1.7	1.4	3.570	3570	1.4	1.4	1.3	2.548	2548	-1022
13	0.5	0.5	0.7	0.175	175	0.6	0.7	0.5	0.210	210	35
14	0.9	0.9	0.5	0.405	405	1.1	1.0	0.7	0.770	770	365
15	0	0	0	0	0	0.5	0.5	0.3	0.075	75	75
16	0	0	0	0	0	0.9	1.0	0.5	0.450	450	450
19	0.5	0.5	0.5	0.125	125	0.6	0.6	0.5	0.180	180	55
20	0	0	0	0	0	0.6	0.9	0.5	0.270	270	270
21	0.5	0.5	0.3	0.075	75	0.3	0.3	0.3	0.027	27	-48
22	0.3	0.3	0.3	0.027	27	0.5	0.5	0.3	0.075	75	48
31	0	0	0	0	0	1.0	0.9	0.2	0.180	180	180
32	0.4	0.7	0.1	0.028	28	1.0	1.0	0.3	0.300	300	272
33	1.4	1.0	0.3	0.420	420	1.3	1.0	0.5	0.650	650	230
34	0.9	0.4	0.3	0.108	108	0.9	1.0	0.3	0.270	270	162
35	0.8	1.4	0.4	0.448	448	1.2	1.1	0.6	0.792	792	344
36	1.0	1.7	0.7	1.190	1190	1.5	1.1	0.7	1.155	1155	-35
37	1.1	1.5	0.7	1.155	1155	1.9	1.1	0.7	1.463	1463	308
38	0.7	0.9	0.3	0.189	189	1.1	1.4	0.7	1.078	1078	889
39	1.0	1.1	0.5	0.550	500	1.3	1.4	0.5	0.910	910	360
40	1.6	1.1	0.5	1.872	1872	0.3	0.3	0.1	0.009	9	-1863
41	1.1	1.2	0.6	0.792	792	1.1	0.8	0.5	0.440	440	-352
42	0.5	0.6	0.2	0.060	60	1.2	1.3	0.5	0.780	780	720
Σ					14309					16216	1907
平均					650.4					737.1	86.7

5%の危険率にて有意の差がある。

即ち 1000r 前照射側の方が対照側に比して発育が悪いと云える。

3) 前照射線量 2000r 一時照射

第3表に示した如き結果が得られた。

棄却検定により No.6 は異常となり、これを棄却する。次に $y-x=d$ について検討するに、この両者の間には有意の差はないと云う結果になった。

この実験結果より、2000r の前照射は照射直後に移植した吉田肉腫腹水の発育に影響がないと云う結果になる。

4) 前照射線量 3000r 一時照射

実験結果は第4表に示す如くであるが、この x, y のとる各数値中には異常値はなく、又 $y-x=d$ については両者間に有意差を認めない。即ち 3000r 前照射後移植せる吉田肉腫の発育には影響を与えない。

5) 前照射線量 5000r 一時照射

実験結果は第5表に示す如くである。

この数値に於て前全様の推計学的吟味を加えると照射側の値に於て、No.129 が異常となりこれを棄却する。 $y-x=d$ 中には異常値はない。照射側、対照側との間の有意差もない。従つて 5000r にも移植せる吉田肉腫の発育に影響を及ぼさない。

尚上記グループ中の各々の x, y の値について有意差の有無を検したが總べて差を認めない。

6) 小 括

以上の実験結果を小括すれば次の如し。

i) 前照射線量 1000r 一時照射では、照射直後に移植した、吉田肉腫腹水の発育は移植後4日目に於いて、5%の危険率にて、前照射側は照射を行わざる対照側に比して抑制される。

ii) 然し 500r, 2000r, 3000 及び 5000r の一時照射線量の前照射にては、照射側、対照側の間に有意の差は見られない。

第 3 表

No.	x 2000r 一時照射後移植					y 対 照					y-x=d
	縦	横	高	積 cm ³	体積×10 ³	縦	横	高	積 cm ³	体積×10 ³	
5	0.5	0.5	0.6	0.150	150	1.1	1.2	1.0	1.320	1320	1170
6	1.3	1.4	0.7	1.274	1274	1.3	1.5	0.7	1.365	1365	91
7	0.5	0.5	0.1	0.250	250	0.7	0.8	0.1	0.560	560	310
8	1.2	1.0	0.5	0.600	600	1.0	0.5	0.7	0.350	350	-250
10	0.7	0.7	0.5	0.225	225	1.2	1.4	0.8	1.324	1324	1099
17	0.9	0.9	0.3	0.243	243	0.6	0.3	0.3	0.054	54	-189
18	0.6	0.6	0.8	0.288	288	0.5	0.5	1.8	0.450	450	162
23	0.3	0.3	0.3	0.027	27	0.5	0.6	0.3	0.090	90	63
24	0.7	0.5	0.4	0.140	140	0.3	0.4	0.3	0.036	36	-104
25	1.0	1.0	0.5	0.500	500	0.5	0.5	0.2	0.050	50	-450
27	0.5	1.0	0.4	0.200	200	1.2	1.0	0.7	0.840	840	640
28	0.7	0.9	0.6	0.378	378	0.5	1.0	0.3	0.150	150	-228
29	1.0	1.0	0.7	0.700	700	1.2	1.1	0.7	0.924	924	224
30	0.4	0.4	0.2	0.032	32	1.0	1.1	0.6	0.660	660	628
43	1.5	0.9	0.4	0.540	540	1.0	0.4	0.2	0.080	80	-460
Σ					5547					8253	2706
平均					369.8					550.2	180.4

第 4 表

No.	x 3000r 一時照射後移植					y 対 照					y-x=d
	縦	横	高	積 cm ³	体積×10 ³	縦	横	高	積 cm ³	体積×10 ³	
133	0.5	0.6	0.4	0.120	120	1.0	0.9	0.7	0.630	630	510
135	1.1	1.4	0.9	1.386	1386	1.1	1.1	0.7	0.847	847	-539
150	1.0	0.4	0.5	0.200	200	1.1	1.4	0.7	1.078	1078	878
151	0.8	0.8	0.5	0.320	320	0.9	0.8	0.7	0.504	504	184
158	1.1	1.2	0.8	1.056	1056	0.7	0.8	0.2	0.112	112	-944
164	1.0	1.1	0.5	0.550	550	1.0	1.2	0.8	0.960	960	410
166	0.7	0.6	0.6	0.252	252	1.0	1.2	0.8	0.960	960	708
169	1.1	1.2	0.4	0.528	528	1.1	1.3	0.6	0.858	858	330
170	1.4	1.0	0.6	0.840	840	1.4	1.0	0.5	0.700	700	-140
171	0.4	0.4	0.8	0.128	128	1.0	0.8	0.3	0.240	240	112
Σ					5380					6889	1509
平均					538					688.9	150.9

iii) 照射線量が増加しても、照射直後の移植には特に移植腫瘍の発育に影響が認められない。

B) 前照射直後に移植した吉田肉腫腹水の移植後 4 日目の組織呼吸について

ラット大腿外側皮下に移植した吉田肉腫腹水は、移植後 4 日目に至れば小指頭大に膨隆する。これを可及

的無菌に摘出し、ワールブルグ氏新法²⁰⁾により物質代謝測定を行った。

測定に当つては検圧計は 7 本を用い、第 1 号容器は実験中気圧及恒温槽中の温度の変化に対する対照としての温度気圧計とし、第 2, 3 及び 4 号はレ線照射を行わざる側、第 5, 6 及び 7 号にて照射側の物質代謝

第5表

No.	x 5000r 一時照射後移植					y 対 照					y-x=d
	縦	横	高	積 cm ³	体積×10 ³	縦	横	高	積 cm ³	体積×10 ³	
127	1.2	1.5	0.8	1.440	1440	1.1	1.2	0.7	0.924	924	-516
129	1.4	1.6	1.0	2.240	2240	1.5	1.4	0.8	1.680	1680	-560
141	0.3	0.8	0.4	0.096	96	1.0	0.9	0.5	0.450	450	354
143	0.6	0.5	0.3	0.090	90	0.8	1.0	1.1	0.880	880	790
145	1.0	1.0	0.5	0.500	500	1.0	1.0	0.7	0.700	700	200
146	0.4	0.3	0.4	0.048	48	0.5	0.6	0.8	0.240	240	192
148	1.0	0.8	0.5	0.400	400	1.1	1.4	0.8	1.232	1232	832
155	0.3	0.3	0.3	0.027	27	0.4	0.3	0.4	0.048	48	21
156	0.5	0.7	0.5	0.175	175	0.8	0.8	0.4	0.256	256	81
Σ					5016					6410	1394
平均					557.3					712.2	154.9

第6表

		1	2	3	4	5	6	7
		温 度 気 圧 計	呼 吸 酸素解糖	呼 吸 酸素解糖	無 酸 素 解 糖	呼 吸 酸素解糖	呼 吸 酸素解糖	無 酸 素 解 糖
混 合 ガ ス		5% CO ₂ in O ₂	5% CO ₂ in O ₂	5% CO ₂ in O ₂	5% CO ₂ in N ₂	5% CO ₂ in O ₂	5% CO ₂ in O ₂	5% CO ₂ in N ₂
リンゲル氏液	VF cc	2	2	6	2	2	6	2
ガス腔容積	VG cc	15.038	14.943	10.871	14.941	14.694	10.871	15.185
切 片	mg		m ₁	m ₂	m ₃	m ₄	m ₅	m ₆
容器恒数	KO ₂	1.32	1.31	0.97	1.32	1.29	0.97	1.34
容器恒数	KCO ₂	1.43	1.42	1.29	1.42	1.40	1.29	1.44

を測定する。容器は円錐状器を用いて、プロディー氏液を閉塞液としたマンメーターに連結する。容器中には摘出せる腫瘍より可及的に壊死部分をさけて、剃刀の刃にて薄き切片を作製したものを、リンゲル氏液中に浮遊せしめ、所定のガスを飽和させ、38°Cの恒温槽中にて振盪し、検圧計上のプロディー氏液柱の目盛の増減を測定する。

各容器、マンメーターに対するリンゲル氏液の量、混合ガス、容器恒数、ガス腔容積等を表にて示すと第6表の如くなる。

而して呼吸及解糖両作用を測定するに、呼吸作用は酸素の消費量により、解糖作用は発生した乳酸がリンゲル氏液中の重曹に作用して、それに相当する炭酸ガスを発生せしめる量を測定して計算する。

呼吸係数 Q_{O₂}

$$= \frac{\text{消費せる酸素量 cmm}}{\text{乾燥重量 mg} \times \text{時間 st}}$$

酸素中解糖係数 Q_M^{O₂}

$$= \frac{\text{含酸素気中解糖作用により発生せる炭酸量 cmm}}{\text{乾燥重量 mg} \times \text{時間 st}}$$

無酸素中解糖係数 Q_M^{N₂}

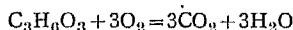
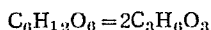
$$= \frac{\text{無酸素気中解糖作用により発生せる炭酸量 cmm}}{\text{乾燥重量 mg} \times \text{時間 st}}$$

Pasteur²⁰⁾によれば、組織の呼吸作用は解糖作用を抑制する。即ち嫌気性条件に於て解糖作用を行う細胞に就いて云えば、酸素中にては呼吸のために解糖作用は小となるか、又は全く消滅する。但し癌組織は酸素の存在がそれ程大きく影響を与えない。

Meyerhof²¹⁾は冷血動物筋肉組織に就いて実験を行い、嫌気性条件にては乳酸を生じて、それに当量のGlykogen消失するも、之を好気性条件に持ち来せば、酸素を取つて乳酸の一部を酸化し、その際発生するエネルギーは残余の乳酸をGlykogenに迄再合成するも

のなりと云う。呼吸により消失させられた乳酸量を呼吸量にて除したる商を Meyerhof 氏係数と云う。

酸素解糖を呼吸にて除したる商を Warburg 氏係数とする。この数字の意義は解糖作用及び呼吸作用をその両過程に於て使用される葡萄糖量に換算すれば明らかである。即ち、



より1分子の乳酸は 1/2 分子の解糖により生じ、呼吸 O₂ の1分子は 1/3分子の乳酸を消失せしめる。従つて 1/6 分子の葡萄糖酸化に当量である。故に

$$\frac{\text{酸素解糖}}{\text{呼吸}} \times 3 = \frac{\text{糖分解}}{\text{糖酸化}}$$

の関係となる。

以上を式にて表わせば、

解糖抑制 (Hemmung der Glykolyse durch O₂)

$$= \frac{Q_M^{N_2} - Q_M^{O_2}}{1 Q_M^{N_2} 1}$$

マイエルホーフ氏係数 (Meyerhof Quotient)

$$= \frac{Q_M^{N_2} - Q_M^{O_2}}{1 Q_{O_2} 1}$$

ワールブルグ氏係数 (Warburg Quotient)

$$= \frac{Q_M^{O_2}}{1 Q_{O_2} 1}$$

の如くである。

1) 対照実験

レ線照射を行わざるラットの両側大腿部皮下に吉田肉腫腹水 0.1c.c. を注射して4日目の腫瘍片を採取し、

両側の Q_{O₂}, Q_M^{O₂}, Q_M^{N₂}を測定し、更に O₂ による解糖抑制、Meyerhof 氏係数、及び Warburg 氏係数を求めた結果は第7表に示す如くである。この結果について実験 A と全様に推計学的検討を加える。

即ち先づ棄却検定は Smirnof 法の法により、

$$T_N = \frac{1 x_N - \bar{x} 1}{S}$$

を用い、T_N > T(α) なる時異常と判定、棄却する。

次に有意差の検定は、先づ分散に差があるか否かを検定する。

Fs = $\frac{u_2^2}{u_1^2}$ より F_{N₁-1}^{N₂-1} < Fs の時有意差があると判定する。

但し u² : $\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N - 1}$ (N₁-1, N₂-1は自由度)

次に平均値の差を検定する。

a) 分散に差のない場合

公式

$$Fs = \frac{(N_1 + N_2 - 2) (\bar{x}_1 - \bar{x}_2)^2}{\left\{ \sum (x_1 - \bar{x}_1)^2 + \sum (x_2 - \bar{x}_2)^2 \right\} \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} \right)}$$

より Fs > F_{N₁+N₂-2}¹(α) の時有意差ありと判定する。

b) 分散に差のある場合

N₁ = N₂ の時

a) と同じ Fs を求め F_{N₁-1}¹(α) と比較して、Fs >

F_{N₁-1}¹(α) の時有意差ありと判定する。

N₁ ≠ N₂ の時

$$t_1^2 = F_{N_1-1}^1(\alpha), t_2^2 = F_{N_2-1}^1(\alpha), M = \frac{|x_1 - x_2|}{\sqrt{\frac{u_1^2}{N_1} + \frac{u_2^2}{N_2}}}$$

第 7 表

No.	吉田肉腫ノミ						吉田肉腫ノミ					
	Q _{O₂}	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	解糖抑制	マ氏係数	ワ氏係数	Q _{O₂}	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	解糖抑制	マ氏係数	ワ氏係数
5	- 8.1	13.2	25.4	0.480	1.506	1.629	- 8.5	14.2	24.9	0.429	1.258	1.670
7	-12.6	15.4	28.2	0.453	1.015	1.222	-12.3	13.4	27.0	0.504	1.105	1.089
8	- 6.9	17.1	22.6	0.243	0.797	2.478	- 7.8	17.5	20.6	0.150	0.397	2.243
10	- 8.8	19.2	27.5	0.301	0.943	2.181	-11.3	18.8	25.0	0.248	0.548	1.663
13	- 8.3	19.5	21.3	0.084	0.216	2.349	-10.4	20.1	24.5	0.179	0.423	1.932
14	- 7.9	14.7	23.4	0.371	1.101	1.860	- 8.1	13.2	24.4	0.459	1.382	1.629
15	-10.2	18.1	29.9	0.394	1.156	1.774	- 8.9	17.0	25.7	0.338	0.977	1.910
17	- 9.2	16.7	25.9	0.355	1.000	1.815	- 8.0	15.9	26.6	0.402	1.337	1.987
18	-12.1	13.7	23.3	0.412	0.793	1.132	-11.3	15.1	24.9	0.393	0.867	1.336
20	- 9.7	17.8	26.3	0.323	0.876	1.835	- 9.4	16.8	25.8	0.348	0.957	1.787
平均	-9.38	16.54	25.38	0.3416	0.9403	1.8275	- 9.60	16.20	24.94	0.3450	0.9251	1.7246

$$t = \frac{\frac{u_1^2}{N_1} t_1 + \frac{u_2^2}{N_2} t_2}{\frac{u_1^2}{N_1} + \frac{u_2^2}{N_2}}$$

より $M > t$ なる時有意差あり。

以上の計算を行つた結果、No.8, No.13の2例は異常となり、これを棄却した。而して Q_{O_2} 以下各測定値に左右の間に差のないことを認めた。

2) 1000r 前照射後移植した場合

一侧に 1000r を一時照射して、直ちに腫瘍腹水を移植したものと、照射を行わずして接種した対照側とに於て、4 日後に同時に両側より細片を切採し、これについて前実験と全様に Q_{O_2} , $Q_M^{O_2}$, $Q_M^{N_2}$, O_2 による解糖抑制、Meyerhof 氏係数、及び Warburg 氏係数を求めた。

この結果は第 8 表に示す如くであつて、照射側は対

照側に比し、 Q_{O_2} , $Q_M^{O_2}$, $Q_M^{N_2}$ の各値に低下の傾向が見られるが、更にこの数値の各々について、推計学的検討を加え、先づ各数値に異常値のないことを確めた。而る後に全 8 例について、1000r 照射側と対照側とに於て、各々の Q_{O_2} , $Q_M^{O_2}$, $Q_M^{N_2}$ 等について有意の差の有無を推計した。その結果、両者の間には有意差は認められない。即ち 1000r 前照射するも移植肉腫の物質代謝には影響のないことが判つた。

3) 3000r 前照射後移植した場合

一侧に 3000r を一時照射し、照射後直ちに腹水腫瘍を 0.1c.c. 皮下移植し、照射せざる反対側大腿部にも同様に皮下移植し、以後前実験と全様に 4 日目に腫瘍片を採り、これについて物質代謝の測定を行う。

この結果は第 9 表に示す如くであつて、照射側は非照射側に比し Q_{O_2} , $Q_M^{O_2}$, $Q_M^{N_2}$ 等低い数値を示す。

第 8 表

No.	対 照 吉 田 肉 腫 ノ ミ						1000r 前照射後 吉田肉腫移植					
	Q_{O_2}	$Q_M^{O_2}$	$Q_M^{N_2}$	解糖抑制	マ氏係数	ワ氏係数	Q_{O_2}	$Q_M^{O_2}$	$Q_M^{N_2}$	解糖抑制	マ氏係数	ワ氏係数
73	-12.0	13.3	27.9	0.523	1.216	1.108	-11.3	12.3	26.8	0.541	1.283	1.088
75	- 9.3	18.1	25.0	0.276	0.741	1.946	- 9.2	17.7	20.6	0.140	0.315	1.923
77	-10.8	12.0	20.9	0.425	0.824	1.111	-10.3	10.1	19.8	0.489	0.941	0.980
78	- 9.5	15.1	23.6	0.360	0.894	1.589	- 9.7	13.0	25.1	0.482	1.247	1.340
80	- 8.1	17.5	27.1	0.354	1.185	2.160	- 8.1	16.2	27.0	0.400	1.333	2.000
81	-10.5	19.8	25.2	0.214	0.514	1.885	-10.0	16.3	25.0	0.348	0.870	1.630
85	- 8.2	13.9	22.8	0.390	1.085	1.695	- 8.3	12.9	22.3	0.421	1.132	1.554
87	-11.8	18.8	20.8	0.096	0.169	1.593	-10.2	18.3	19.9	0.080	0.156	1.794
平均	-10.02	16.06	24.16	0.3297	0.8285	1.6358	- 9.63	14.60	23.31	0.3626	0.9096	1.5386

第 9 表

No.	対 照 吉 田 肉 腫 ノ ミ						3000r 前照射後 吉田肉腫移植					
	Q_{O_2}	$Q_M^{O_2}$	$Q_M^{N_2}$	解糖抑制	マ氏係数	ワ氏係数	Q_{O_2}	$Q_M^{O_2}$	$Q_M^{N_2}$	解糖抑制	マ氏係数	ワ氏係数
33	- 8.4	12.7	21.6	0.412	1.059	1.511	- 8.1	11.0	20.1	0.452	1.123	1.358
35	- 9.2	15.1	24.2	0.376	0.989	1.641	- 9.0	12.9	22.2	0.418	1.033	1.433
50	- 8.2	13.2	25.4	0.480	1.487	1.609	- 7.3	12.4	18.7	0.336	0.863	1.698
51	- 7.9	12.8	21.9	0.415	1.151	1.620	- 7.6	11.9	20.9	0.430	1.184	1.565
58	- 9.9	12.8	19.4	0.340	0.666	1.292	- 8.9	8.1	19.0	0.573	1.224	0.910
64	-10.3	14.1	27.2	0.481	1.271	1.368	- 9.4	12.0	25.0	0.520	1.382	1.276
66	-10.6	10.2	28.5	0.642	1.726	0.962	-10.4	7.9	26.6	0.703	1.798	0.759
69	- 9.3	16.7	31.5	0.469	1.591	1.795	- 9.0	15.6	30.1	0.481	1.611	1.733
70	- 8.2	13.1	22.0	0.404	1.085	1.597	- 7.4	15.6	20.1	0.223	0.608	2.108
71	-11.5	15.0	25.6	0.414	0.921	1.304	-10.1	14.2	22.3	0.363	0.801	1.405
平均	- 9.35	13.57	24.73	0.4433	1.1946	1.4699	- 8.72	12.16	22.50	0.4499	1.1627	1.4245

第 10 表

No.	対 照 吉 田 肉 腫 ノ ミ						5000r 前照射後 吉田肉腫移植					
	Q _{O₂}	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	解糖抑制	マ氏係数	ワ氏係数	Q _{O₂}	Q _M ^{O₂}	Q _M ^{N₂}	解糖抑制	マ氏係数	ワ氏係数
27	-17.6	13.6	31.4	0.566	1.011	0.772	-12.4	10.8	28.1	0.615	1.395	0.870
29	- 7.9	12.1	28.3	0.572	2.050	1.531	- 6.4	10.1	23.1	0.562	2.031	1.578
41	- 7.8	13.9	28.0	0.503	1.807	1.782	- 4.2	13.0	19.8	0.343	1.619	3.095
43	-12.2	14.1	22.9	0.384	0.721	1.155	-10.1	13.2	18.9	0.301	0.564	1.306
45	- 8.6	12.2	23.9	0.489	1.360	1.418	- 5.3	10.2	20.8	0.509	2.000	1.924
46	- 9.2	12.5	24.1	0.481	1.260	1.358	- 8.1	11.3	18.7	0.395	0.913	1.395
48	-20.5	3.7	27.2	0.863	1.146	1.131	-15.5	5.1	20.2	0.747	0.974	0.329
55	-11.0	13.1	23.0	0.430	0.900	1.190	- 9.1	8.2	18.0	0.544	1.076	0.901
56	-11.8	13.5	30.8	0.561	1.466	1.144	- 8.2	7.9	19.7	0.598	1.439	0.963
平均	-11.84	12.07	26.62	0.5387	1.3023	1.1645	- 8.81	9.97	20.81	0.5126	1.3345	1.3734

これを前実験と全様の検討をするに、No.66が異常となりこれを棄却し、残り9例について、3000r照射側のQ_{O₂}、Q_M^{O₂}、Q_M^{N₂}等と非照射側のQ_{O₂}、Q_M^{O₂}、Q_M^{N₂}等について有意差検定をすると、Q_{O₂}及びQ_M^{O₂}の2者に於て、照射側と非照射側との間に有意差がありそうに見えるが、断定は不能である。即ち3000r照射後移植した腫瘍に於ても物質代謝の変動は特に認められないのである。

4) 5000r 前照射後移植した場合

次に一側大腿部に5000r一時照射し、以下前回と全様にして移植した腫瘍と対照側の非照射側に於ける腫瘍の物質代謝を測定する。その結果は第10表に示す如くである。Q_{O₂}以下各代謝に於て照射側は相当の低下を認める。これについて推計学的検討を加えると、No.27、No.41、No.48の3例は異常となり、これを棄却した後5000r照射側のQ_{O₂}、Q_M^{O₂}、Q_M^{N₂}等と、非照射側のQ_{O₂}、Q_M^{O₂}、Q_M^{N₂}等について有意差検定をすると、Q_{O₂}に於ては有意差はありそうだが断定不能の域にあるが、Q_M^{O₂}は5%の危険率で、更にQ_M^{N₂}は1%の危険率で夫々前照射側の物質代謝が低下している。

5) 小 括

i) 1000r並びに3000rを一時照射して、照射直後に吉田肉腫腹水を移植した場合には、前照射を行わざる対照と比較して、その物質代謝には特に有意差を認めることが出来ない。

ii) 然し5000r前照射では、Q_M^{O₂}は5%の危険率にて有意差あり、またQ_M^{N₂}は1%の危険率にて有意差が見られた。

iii) この結果と前項の実験結果と併せ考えると、一時照射5000r前照射は、その直後に移植した吉田肉腫腹水の発育には有意の影響が見られないが、物質代謝を低下せしめることが判つた。

C) 前照射直後に移植した吉田肉腫及び移植母地の組織学的所見について

ラツテ大腿外側部をレ線前照射し、その後直ちに吉田肉腫腹水を0.1c.c.皮下注射し、4日目の小指頭大に膨隆せる腫瘍を、移植母地と共に摘出し、フォルマリン固定の後、組織学的に検索した。

パラフィン包埋の後、略々連続的に切片を作製し、ヘマトキシリン、ネオゲン染色、ワンギーソン氏染色、ワイゲルト氏染色を施した。

1) 対 照

レ線照射を行わざる大腿外側に移植した吉田肉腫を周囲組織と共に摘出し、組織学的に検すると、腫瘍細胞は移植部皮下に集団をなして存在しているが、特別な被膜形成は見られず、先端部は連続的に正常組織に浸潤して居り、分裂も旺である。移植直後に見られる内部の変性壊死に陥れる腫瘍細胞は既に吸収され消失し、白血球の遊走も見られず、血管の充血も認められない。即ち増殖する腫瘍細胞と正常組織との境界部にも白血球の増加は見られず、無反応と思われる正常組織に肉腫細胞は著明に浸潤増殖している。

2) 500r 前照射後移植したもの

500r前照射後、吉田肉腫腹水を移植した4日目の組織学的所見は対照と全く変る所がない。

3) 1000r 前照射後移植したもの

1000r照射にても対照と変りない。

4) 3000r 前照射後移植したもの

3000r 照射後移植した場合にても、上記線量を照射した場合と全様殆んど変化は認められず、上皮細胞層、筋層等の構造は殆んど正常であるが、所により毛嚢の肥厚及び皮脂腺の萎縮を軽度にも認める部分が存在する。吉田肉腫細胞自体は、大体大きさの一定した細胞群で分裂像は対照と全様多数に認められ、表在部には血管及び線維が比較的多く見られる。

5) 5000r 前照射後移植したもの

5000r 前照射するに至つてようやくその変化が目立つてくる。

即ち、上皮細胞層は比較的薄く、角化層にかなり著明の肥厚が見られ、時には角化層中に浮腫が起り、2層に開離している部分も存在する。毛嚢はやゝ少数で、時に肥厚或は萎縮が見られ、これらの毛嚢をとりかこむ淋巴腔に拡張が見られる。脂腺は僅に萎縮に陥っている。皮下結合組織層の厚さは中等度で、膠原線維は比較的太い帯状を呈し、正常の配列を示し、走行の乱れは見られない。線維の崩壊像或は微細線維の生成も殆んど起つていない。毛細血管はやゝ少数で、内被細胞は僅に肥厚しているが、血管周囲に特に細胞の浸出は見られず、基底部に少数の肥厚細胞或は組織球の散在するのが見られるのみである。

筋層はワジーソン氏染色では著変は見られず、膠原線維の増生もないが、血管には内被細胞の肥大があり、中層がやゝ肥厚している如くに認められる。血管の弾性線維に変化なく、所により血管周囲に膠原線維の増加の見られる所もあるが、細胞浸潤は見られない。吉田肉腫細胞は比較的大きく、対照と全しくその細胞集団中に横紋を失つた筋線維の破片が混在している像が見られる部分もあり、比較的發育良好の如く思われるが、血管、線維の形成は比較的乏しく、腫瘍内部には出血或は壊死が起り、腫瘍自体も変性に陥つて、細胞の紡錘化、或は濃縮した核の集積の見られる部分も存在する。

6) 小 括

i) 前照射後直ちに吉田肉腫を皮下に移植した場合の移植後4日目の組織学的所見を見るに、照射したレ線量に平行して、その影響が強くなる。

ii) 500r, 1000r 前照射の場合には変化は認められない。

iii) 3000r 前照射にて、毛嚢、皮脂腺に軽度に肥厚或は萎縮を認める。

iv) 5000r 前照射にて上皮細胞層の菲薄化及び角化増生が目立ち、核の濃縮或は崩壊、乳頭の扁平化、毛嚢の肥厚につぐ萎縮、皮脂腺の萎縮、崩壊が見られ、又毛細血管には内被細胞の軽度の肥厚を認める。

v) 5000r 前照射後移植された吉田肉腫の細胞自体には軽度乍ら変性が認められる。

4. 総 括

前照射として、一時照射線量 500r, 1000r, 2000r, 3000r 及び 5000r をラット大腿部に照射して後、直ちに(20分以内)吉田肉腫腹水を照射部位の皮下に移植し、4日目の腫瘍の大きさ並びに腫瘍の組織呼吸を測定した結果を推計学的に検討すると共に、組織学的に移植肉腫並びに腫瘍母地に前照射の及ぼす影響を検索して、次の結果を得た。

1) 前照射線量 1000r では、照射後に移植した吉田肉腫腹水の發育は、4日目に於いて抑制される傾向にあるが、照射線量をより多くして、2000r, 3000r 及び 5000r にしても、又より少くして 500r を照射しても、対照に比して推計学的に有意の差は認められない。即ち前照射線量と移植腫瘍の發育度の間に相関々係を見出すことが出来なかつた。

2) 然し組織呼吸を見るに、3000r 以下にては移植腫瘍の物質代謝には、対照との間に有意差が認められないが、5000r の前照射線量では、移植腫瘍の $Q_M^{O_2}$ は 5% の危険率にて有意差があり、 $Q_M^{N_2}$ は 1% の危険率にて有意差が見られる。即ち 5000r 以下の前照射にては、腫瘍の肉眼的發育には特に影響が見られないが、組織呼吸は 5000r の一時照射線量にて低下するという結果になつた。

3) 組織学的に検討した結果、500r 及び 1000r の一時照射線量では、照射後4日目には照射した腫瘍母地にも、亦移植された吉田肉腫にも、殆んど認む可き変化が見られない。

3000r の一時照射線量では、皮膚の毛嚢、皮脂腺に変化が見られるが、皮下組織には変化が認められず、移植された吉田肉腫にも組織学的に変化を認め難い。然し、5000r の一時照射線量では、表皮並びに皮脂腺にも漸くレ線による反応が著しくなる。腫瘍母地である結合組織には、膠原線維には特に異常が見られないが、血管内被細胞に肥大が認められる。また移植された吉田肉腫には線維の形成が対照に比してやゝ乏しく、一部に壊死、出血が多く認められ、腫瘍細胞にも核の濃縮等の変性像が散見される。

レ線照射により局所に間接作用物質が形成され、この間接作用物質により吉田腹水腫瘍の發育が抑制される事實は既に若林²⁰⁾等の実験報告があり、この作用物質は核蛋白より遊離する RNA であり、生体内に於いても、生体外に於いても不安定であつて、吉田肉腫を移植したラットをレ線照射すると、照射後1時間にし

て最も強く遊離し、その後時間と共に減少して行き、室温にては3時間にして、その有効性が失われると云う(保市^⑩)。従つて私の実験に於いては、前照射による間接作用物質の作用の影響は必ずしも否定は出来ないが、小野^⑪の云う如く、正常組織をレ線照射することによつても、此の作用物質が核より生ずるものとしても、脾臓、睪丸、血液等の如き放射線感受性の敏感なる臓器中より僅に産生されると云うのであつて見れば、大腿部を局所照射したのみにて、作用物質が有効量出現するか否かは疑問である。而も間接作用による影響と特に意味づけるものは、移植後4日目の腫瘍の大きさに於いては見られず、5000rを前照射した場合の移植腫瘍の組織呼吸の低下として認められるに過ぎない。然し同時に組織学的に腫瘍母地並びに移植腫瘍に障害が見られているので、間接作用物質による影響よりも、むしろ被照射組織のレ線による障害が、二次的に移植腫瘍の物質代謝を低下せしめたものと考えられる可きであらう。

この推定は次に報告する前照射後一定の期間を置いて移植した腫瘍について、全様の実験を行つた結果より、更に確かめることが出来る。

また、例え照射局所に間接作用物質が出来たととしても、体液或は白血球等により運搬せられ拡散することも知られているので、照射局所に間接作用物質が長く停留して、間接作用を長時間に渉つて呈するものとは受取り難い。

文 献

- ①Nahmmacher: Strahlentherapie 30: 490, 1928.
 ②A. Mayer: Strahlentherapie 37: 331, 1930; Strahlentherapie 42: 759, 1931. ③Phahler: J. A. M. A. 94: 101, 1930. ④Jünling: Strahlentherapie 51: 393, 1934. ⑤Åhlborn: Act. Chir. 74: 474, 1934. ⑥Peterson: Act. Radiol. 25: 1, 1944.
 ⑦Peterson & Ralston: Fort. a. d. Geb. Röntg. 75: 132, 1951. ⑧Oelssner: Strahlentherapie 87: 49, 1952. ⑨Kaae: Acta Radiologica 37: 568, 1952.
 ⑩Steingraber: Zbl. Chir. 77: 43a, 1952.
 ⑪Kohler: Strahlentherapie 88: 150, 1952.
 ⑫Reichenmiller: Strahlentherapie 89: 4, 1952.
 ⑬Ash, Peters & Delarue: Surg. Gynec. & Obst. 96: 509, 1953. ⑭Francis: Am. J. Roentg. 72: 813, 1954. ⑮Leb: W. M. W. 42: 835, 1954.
 ⑯Westermarck: Acta Radiologica 11: 99, 1930.
 ⑰Nielsen: Acta Radiologica 23: 216, 1942.
 ⑱Delarue: Canad. M. A. J. 70: 132, 1954; Abst.: Radiology 64: 309, 1955. ⑲Endler: W. M. W. 103 29/30: 538, 31: 568, 1953. ⑳Kratochvil: W. K. W. 65, 41: 862, 1953; 42: 880. ㉑Adair: J. A. M. A. 121: 553, 1943. ㉒Stein, Costlow & Meland: J. Intern. Coll. Surgeons 15: 299, 1951; Abst.: Am. J. Roentg. 67: 332, 1952. ㉓吉田: 吉田肉腫, 寧楽書房, S. 24 ㉔Smirnoff: 高橋, 土肥: 推計学入門, 総合医学新書 No.17, 医学書院, 1953. ㉕藤田: 検圧法と其応用, 岩波書店, S. 24. 吉川: ワールブルグ検圧計, 化学の領域増刊, 南江堂, S. 29. Umbreit: Manometric Techniques and Tissue Metabolism, 1951. Dixon: Manometric Methods. ㉖Pasteur: 藤田: 検圧法と其応用, 岩波書店, S. 24. ㉗Meyerhof: 藤田: 検圧法と其応用, 岩波書店, S. 24. ㉘若林: 日本医事新報, 1579: 1, S. 29. ㉙保市: 日本医放会誌 12, 8: 58, 1952. ㉚小野: 日本医放会誌 12, 6: 8; 12, 7: 7, 1952.

Experimental Studies on the Effects of Preoperative X-ray Irradiation (1st Report)

Yasuo Karaki

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Shinshu University.

(Director: Prof. H. Kaneda)

In this study, the Yoshida ascites sarcoma was used and 0.1 cc. of the ascites sarcoma was transplanted subcutaneously on the thigh of rats immediately after the irradiation with the dose of 500 r, 1000 r, 2000 r, 3000 r and 5000 r at one time. The size and the tissue metabolism of the tumor were measured on the 4th day after the transplantation and at the same time the transplanted tumor and the tumor bed were histologically examined.

The results were as follows;

1. On the 4th day, the size of the transplanted tumor was not significantly influenced even with the irradiation of such a large dose as 5000 r before its transplantation, but the tissue metabolism decreased with the level of significance of 5 per cent.

2. Degeneration of the transplanted tumor cells, hypertrophy of endothelial cells of the cutaneous vessels and the changes of the connective tissue of the tumor bed were noticed with a dose of 5000 r, irradiated preoperatively. A dose less than 3000 r caused no remarkable histological changes of either the tumor cells themselves or the tumor bed.

3. From these results, it is assumed that the effects of preoperative irradiation on the transplanted tumor are not owing to the substance of indirect process, but principally to the histological changes of the irradiated tumor bed.