

実験腫瘍に対する照射間隔及び照射線量のおよぼす影響について

岡山大学医学部放射医学教室（主任：山本道夫教授）

杉 田 勝 彦

〔昭和43年3月28日受稿〕

緒 言

近年悪性腫瘍に対する治療法は、外科的手術、放射線治療、抗癌剤等各々の分野に於いてめざましい発展をして来てはいるが、いずれもまだ満足すべき結果は得られていない。

放射線治療の面に於いても線量、線質、照射方法、時間因子等について日夜研究が続けられている。治療装置の著しい進歩は皮膚障害をあまり起さないままに大線量を深部腫瘍に与えることができるようになり、線量の増加がそのまま腫瘍の治療成績につながるのと考えから腫瘍線量の増加にのみ力がそそがれた感が深い。現在の分割照射法の起因となつたとされている Coutard の遷延分割照射法¹⁾もその考え方の根本をなすものはいかにして皮膚障害を惹起せずに大線量を深部腫瘍に与えることができるかという目的から起つているといえる。もし分割照射の意味が唯これだけのものならば、現在の治療器をもつてすればすでに十分満足すべき結果が得られてしかるべきであるが、残念乍ら照射線量を増すことのみでは結果が良好とは言難い。ここに一時は忘れられたかにみえた放射線治療における時間因子の問題が再度認識を新たにされ諸家の研究の対象となつて来たのである²⁾⁻¹⁰⁾。

さて、放射線にはそれを受ける細胞の種類によつて感受性が異なり、又同一細胞に於いては核分裂の時期によつて感受性が異なるという特異的生物作用がある。すなわち最も放射線感受性の高いのは細胞分裂前期を作る機構にあり¹¹⁾、照射を受けることにより細胞分裂機能は低下し、放射線感受性も低下するという¹²⁾。これが放射線治療に於いて時間因子の重要な根本概念であるが、それと同時に腫瘍細胞中に含まれる各種酵素系は各々放射線感受性が異なり、中には少量の照射によつても機能を強く抑制される酵素系もあるという。さすればこの照射間隔と

一回当りの照射線量を変えてうまく組合す事ができれば同一総線量でもより効果的照射方式ができるのではあるまいかと考えてこの実験を試みた。

実 験 方 法

1) 実験動物 ddN 系純系マウス生後6週令、飼育には実験動物中央研究所製固型飼料 CE2 と水道水を用い、室温は $20^{\circ}\pm 5^{\circ}$ の範囲に保つよう努めた。

2) 実験腫瘍 7日目毎に継代移植した Ehrlich 腹水癌細胞を用いた。実験動物右下腿皮下への移植方法は前記7日目の腹水を注射器にて採取し、これに生理食塩水を加え500回/分の遠心分離を数回行ない血球等を除き、再度生理的食塩水にて稀釈し、白血球計算と同方法にて1cc中約6000個の腫瘍細胞を含む生理的食塩水稀釈液を作つた。これを1cc ツベルクリン注射器にて0.05 ml (腫瘍細胞数約30万個含有) 宛マウス右下腿外側皮下に移植した。

3) 照射条件 照射には東芝 KXC18 型深部治療装置を用い、管電圧200 kVp 管電流25 mA 濾過板0.5 mmCu+0.5 mmAl 距離50 cm 半価層 Cu1.37 mm 線量率72 R/min で行なつた。

照射は腫瘍移植後7日目より行ない、照射に際しては右下腿腫瘍移植部にのみ照射の行われるよう著者の考案せる3 mm鉛板に覆われたマウス固定台を用いた。

4) 実験群組分け Table I のごとく照射4群、担癌非照射1群とした。第I群は腫瘍移植後7日目より照射を開始して500 R ずつ24時間間隔にて4回照射し、その後は72時間間隔にて500 R ずつ6回照射、総量5000 R まで照射するもの。第II群は第I群の72時間の休止期間中に24時間間隔で100 R ずつ追加照射し総量が5000 R になる迄照射するもの。第III群は第II群の100 R 追加照射の時点で200 R

Table I Daily Doses ($\times 10^2$ R)

Group	Days after Transplantation											Total Doses	
	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17		
I	5	5	5	5	0	0	5	0	0	5	0	50
II	5	5	5	5	1	1	5	1	1	5	1	50
III	5	5	5	5	2	2	5	2	2	5	2	50
IV	5	5	5	5	3	3	5	3	3	5	3	50
V (Control)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

を追加し総量 5000 R まで照射するもの。第 IV 群は追加照射が各 300 R で総量は同じく 5000 R である。第 V 群は担癌非照射群である。

5) 延命効果測定 上記各群各 10 匹の実験を 3 回繰返して行ない動物総数 150 匹、各群 30 匹の腫瘍移植後生存日数平均により担癌非照射群に対する各群の延命効果及び第 I 群に対する第 II, III, IV 群の延命効果の有無を検討した。

6) 腫瘍組織中コハク酸脱水素酵素活性値の測定 前記第 I ~ IV 群について第 I 群は 2000 R 照射後 24 時間, 48 時間, 72 時間後, 第 II 群は 2100 R 及び 2200 R 照射後 24 時間, 第 III 群は 2200 R 及び 2400 R 照射後各 24 時間, 第 IV 群は 2300 R 及び 2600 R 照射後各 24 時間後, 換言すれば Table I に於いて各群とも照射開始後 4, 5, 6 日目の照射終了後 24 時間の各時点を再現する 9 組各 5 匹を作成し測定した。なお第 I ~ IV 群とも 4 日目終了後 24 時間の時点では同一条件下にある為まとめて 1 組とした。照射は東芝 K \times C19 型深部治療器を用い, 管電圧 200kvp 管電流 25mA 濾過板 0.5mmCu+0.5mmAl 距離 60cm 半価層 Cu 1.37mm 線量率 54.2R/min で行なつた。活性値測定は小田等の方法に準じて行ない, 前記各時点に於いて腫瘍をかつ出し, その重量を化学天秤にてすばやく計量し, 重量 100mg あたり 4ml の pH 7.6, 0.1M の磷酸緩衝液を加え, glass homogenizer にて腫瘍組織の homogenate を作成した。基質液として 0.2M Sodium Succinate 液を腫瘍 100mg あたり 4ml 及び同量の被還元物質 0.2% neotetrazolium chloride 液を混じたものを前記 homogenate と別々に 37°C 恒温槽につけ 37° になるのを待つて両者を混じ充分攪拌しながら 30 分間反応せしめた。反応停止には腫瘍 100mg あたり 4ml の 10% formalin 液を用いた。しかるのちに neotetrazolium chloride の還元生成物 diform asan を腫瘍 100mg あたり約 20ml の 1:1 aceton-ether 混合液を加え 1 時間

攪拌振盪することにより抽出した。この抽出液に再度 aceton-ether 混合液を加え正確に腫瘍 100mg あたり 20ml となる様にした。この液の 520m μ に於ける吸光度を QR-50 型島津分光光度計にて測定した。

7) 赤血球, 白血球, ヘモグロビン, ヘマトクリト値の測定 コハク酸脱水素酵素活性値測定と同時に於いてマウス胸壁を切開し左腋下の血管を切断し流出せる血液をすばやく採血し臨床検査と同方法にて測定した。

実験結果

1) 延命効果について 各群各動物の腫瘍移植後生存日数は, 各実験別に Table II, III, IV に示した。3 回の実験を総合したものを Fig. I に示した。実

Fig. 1 Variety of survival in three experiments of each group.

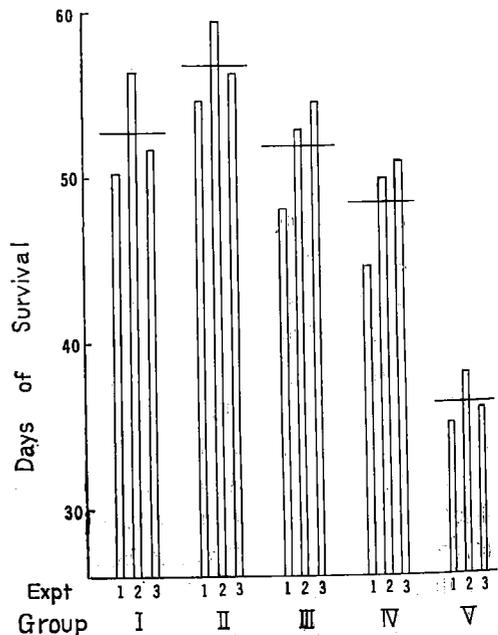


Table II Days of survival after transplantation Experiment 1

Group	Dyas of Survival										Mean
I	37	40	44	45	54	48	51	57	63	72	50.2
II	40	41	45	50	52	54	61	65	68	70	54.6
III	38	41	43	43	46	47	52	53	54	46	48.1
IV	32	35	38	40	42	48	49	50	52	60	44.6
V	23	27	31	31	34	36	38	41	42	48	35.1

Table III Days of survival after transplantation Experiment 2

Group	Days of Survival										Mean
I	41	47	51	52	54	58	59	62	67	73	56.4
II	40	48	55	59	60	62	63	66	66	76	59.5
III	37	44	46	49	52	52	55	58	66	70	52.9
IV	34	39	44	47	50	51	56	56	58	64	49.9
V	29	31	32	35	35	38	43	44	45	49	38.1

Table IV Days of survival after transplantation Experiment 3

Group	Days of Survival										Mean
I	39	43	46	47	51	53	53	56	60	69	51.7
II	37	48	51	52	54	57	59	65	67	73	56.3
III	32	41	45	52	53	55	58	63	72	74	54.5
IV	36	43	44	47	51	52	52	55	59	70	50.9
V	30	31	33	34	34	35	36	39	42	45	35.9

験1では担癌非照射群に対する延命効果では第I群15.1日, 第II群19.5日, 第III群13.0日, 第IV群9.5日, 又第I群に対する延命効果では第II群+4.4日, 第III群-2.1日, 第IV群-5.6日となっている。実験2では担癌非照射群に対して第I群18.3日, 第II群21.4日, 第III群14.8日, 第IV群11.8日であり, 第I群に対しては第II群+3.1日, 第III群-3.5日, 第IV群-6.5日, 実験3では担癌非照射群に対して第I群15.8日, 第II群20.4日, 第III群18.6日, 第IV群15.0日, 又第I群に対しては第II群+4.6日, 第III群+2.8日, 第IV群-0.8日の延命効果を認めた。総合平均では担癌非照射群に対して第I群16.4日, 第II群20.4日, 第III群15.5日, 第IV群12.1日, 第I群に対しては第II群+4.0日, 第III群-0.9日, 第IV群-4.3日であつた。総合平均日数はII, I, III, IV, V群の順で, 実験1, 2の平均は同じ結果であつたが実験3のみは平均生存日数がII, III, I, IV, V群の順であつた。しかしいずれの実験に於いても第II群のみは常に第I群に優り, 延命効果の

向上を見, 100 R 追加照射の有効であることがわかつた。

2) 腫瘍中コハク酸脱水素酵素活性値の変動について各組ごとに Table V~XIIIに示し, 各群ごとの変動については平均値をもつて Fig. 2 に示したごとく, 第I群は48時間, 72時間と活性値がやや増加する傾向がみられるのに対して第II群ではわずかに低下, 第III群では変動はあるが低下, 第IV群は低下している。

Table V* At 24 hours after Irradiation (2000R) in I-group and the others

	1	2	3	4	5	Mean
ASD**	.52	.59	.71	.68	.44	0.588
RBC	760	795	800	635	728	743.6
WBC	4100	4450	5550	5130	4200	469.0
Hemogl.	75	88	89	71	83	81.2
Hemat.	43	53	50	41	44	46.2

** Activity of Succinic Dehydrogenase system

Table VI* At 48 hours after Irradiation (2000 R) in I-group

	1	2	3	4	5	Mean
ASD	.56	.59	.60	.73	.42	0.580
RBC	753	670	825	765	828	768.2
WBC	4600	4100	6800	5900	6400	5160
Hemogl.	78	70	80	78	81	77.4
Hemat.	50	46	57	47	48	48.4

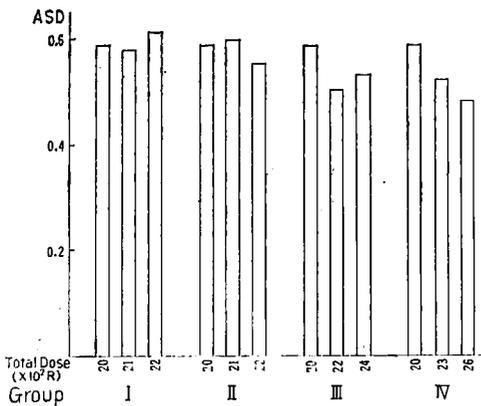
Table VII* At 72 hours after Irradiation (2000 R) in I-group

	1	2	3	4	5	Mean
ASD	.72	.55	.64	.51	.65	0.614
RBC	820	745	813	846	782	801.2
WBC	6200	4100	5400	5050	4500	5050
Hemogl.	84	70	85	81	79	79.8
Hemat.	47	44	49	48	46	46.8

Table VIII* At 24 hours after Irradiation (2100 R) in II-group

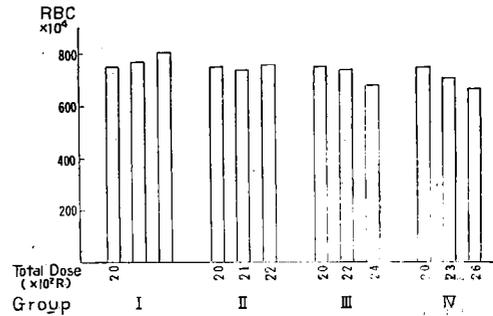
	1	2	3	4	5	Mean
ASD	.64	.51	.54	.78	.52	0.598
RBC	704	757	685	786	765	739.4
WBC	3600	4400	4350	5800	3850	4400
Hemogl.	83	85	81	83	86	83.6
Hemat.	45	43	42	48	51	45.8

Fig. 2 Activity of Succinic Dehydrogenase System of the Tumor Tissue at 24 hours (except I-group) after X-Ray Irradiation



3) 血液成分の変動について イ) 赤血球数は各組ごとに Table V ~ X III に示し、各群の変動につい

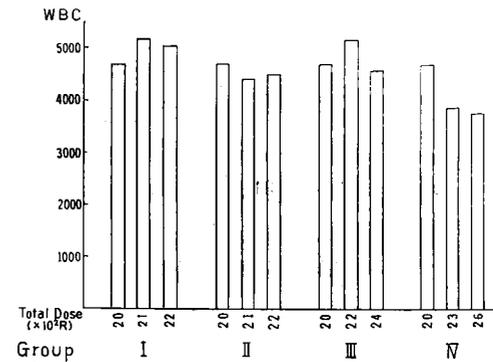
Fig. 3 Red Blood Cell Count at 24 hours (except I-group) after X-Ray Irradiation



ては Fig. 3 に示した。第 I 群ではやや増加、第 II 群ではあまり変動がみられていない。第 III、IV 群では減少を示している。

ロ) 白血球数は各組ごとに Table V ~ X III に示し各群に於ける各組の変動は Fig. 4 に示した。第 I

Fig. 4 White Blood Cell Count at 24 hours (except I-group) after X-Ray Irradiation



群がやや増加、第 II 群はやや減少、第 III 群は変動があるがわずかに減少、第 IV 群は減少している。

ハ) ヘモグロビンは各組ごとに Table V ~ X III に示し各群に於ける各組の変動は Fig. 5 に示した。

Fig. 5 Amount of Hemoglobin at 24 hours (except I-group) after X-Ray Irradiation

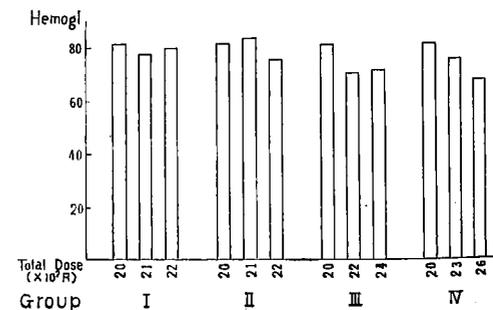


Table IX* At 24 hours after Irradiation (2200 R) in II-group

	1	2	3	4	5	Mean
ASD	.45	.62	.58	.69	.42	0.552
RBC	650	721	780	797	820	755.2
WBC	8390	5400	4300	5200	3600	4480
Hemogl.	68	74	70	82	85	75.8
Hemat.	40	44	45	48	50	45.4

Table X* At 24 hours after Irradiation (2200 R) in III-group

	1	2	3	4	5	Mean
ASD	.58	.45	.37	.49	.62	0.502
RBC	782	735	694	742	704	731.4
WBC	4800	5800	4200	4600	6400	5160
Hemogl.	76	72	68	70	67	70.6
Hemat.	45	44	43	46	45	44.6

Table IX* At 24 hours after Irradiation (2400 R) in III-group

	1	2	3	4	5	Mean
ASD	.44	.51	.55	.68	.48	0.532
RBC	720	692	627	705	615	671.8
WBC	5200	4350	4600	4950	3750	4570
Hemogl.	75	76	68	70	68	71.4
Hemat.	46	43	42	45	38	42.8

Table XII* At 24 hours after Irradiation (2300 R) in IV-group

	1	2	3	4	5	Mean
ASD	.57	.53	.46	.39	.66	0.522
RBC	745	713	955	722	680	703.0
WBC	3800	4050	3500	4700	3250	3860
Hemogl.	74	78	75	81	71	758
Hemat.	46	47	43	47	46	45.8

第I群はわずかな変動をみるが、まず著変なし、第II群も変動しているが減少、第III群、IV群では減少している。

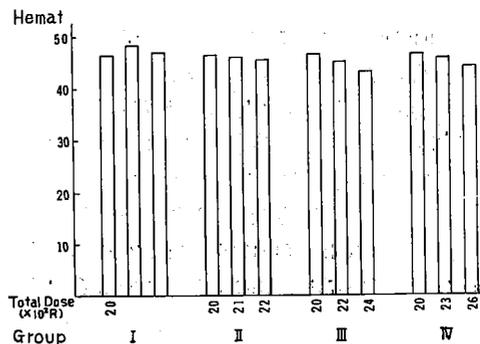
ニ)ヘマトクリット値は各組ごとにTable V~XIIIに示し、各群に於ける各組の変動はFig. 6に示した。第I群はわずかに変動するのみにて著変なし、第II群も著変なし、第III群、第IV群では減少している。

Table XIII* At 24 hours after Irradiation (2600 R) in IV-group

	1	2	3	4	5	Mean
ASD	.57	.49	.44	.51	.40	0.482
RBC	676	693	645	710	605	665.8
WBC	4200	3650	3800	4050	3200	3780
Hemogl.	66	72	67	71	64	68.0
Hemat.	39	46	47	45	43	44.0

*Table V-XIII Activity of Succinic Dehydrogenase System of the Tumor tissue and Red Blood Cell Count, White Blood Cell Count, Amount of Hemoglobin and Hematocrit after X-Ray Irradiation

Fig. 6 Hematocrit at 24 hours (except I-group) after X-Ray Irradiation



以上延命効果では100R追加照射群に最も高い延命効果のみ、ついで72時間間隔照射群、200R追加照射群、300R追加照射群の順であり、腫瘍中コハク酸脱水素酵素活性値に於いては追加線量の増量に伴ない活性値の低下の傾向があり100R追加群にもその傾向がみられる。血液成分に於いてもだいたいの似た様な傾向にあるが唯第I群と第II群の間あまり差がみられない。

考 按

Perthes¹³⁾の皮膚癌レ線照射による治癒報告以来、人々は人体深部悪性腫瘍にも放射線治療は適用出来るのではなかろうかと考えたが、当時のレ線発生器では深部腫瘍に充分な線量を照射することは皮膚障害の為不可能であつた。

第一次世界大戦後 Dessauer により20万ボルトの放射線深部治療器が開発され婦人科領域に於いてはかなりの成果を収めたが、当時の Seitz u. Wintz¹⁴⁾の照射方式は一坐全量照射法であつた為、照射一門

につき皮膚許容量約 600 R 迄しか照射出来ず、矢張り深部腫瘍の治療に必要な線量を照射することは不可能であつた。1925年頃よりレ線で治癒しない癌もラジウムによると比較的治癒成績が良いことが着目され、レ線のラジウム化照射法が脚光をあびた。この考えのもとに Goutard (1928)¹⁾ が発表した遷延分割照射法は 3~6 R/min の弱い線量で 1 回 150~300 R を 12~24 時間間隔で 10~15 回照射するというもので総線量 2000 R~4000 R の照射も可能となり、当時としてはまさに画期的な照射法と言えた。しかしその後治療器械の目覚ましい進歩と共に皮膚障害の心配なしに大線量が深部照射出来るようになり実地臨床面に於いては一時時間因子は忘れられた感があつたが、その間も基礎的研究は続けられ、Spear & Glückmann (1941)¹⁵⁾ は 10 日間隔 2 分割照射の有効性を報告、その後培養細胞では Paterson & Thompson (1948)¹⁶⁾ が 43~53 時間 2 分割照射法の有効な事を報告している。これらは Coutard¹⁾ のいかにすれば皮膚障害を起さずに大線量を照射し得るかという分割照射とはすでに時点が異なり同一線量においても分割照射の有効なことを実験的に確かめたものである。この頃より時間因子と細胞分裂との関係が着目され Koller (1947)¹⁷⁾、Lasnitzki (1948)¹⁸⁾、Tansley 等 (1937)¹⁹⁾、Koller & Smithers (1946)²⁰⁾ 等の報告が見られる。本邦に於いても貴家は放射線の核分裂機能に与える影響を吉田肉腫を用いて調べ、最もレ線感受性が高いのは分裂前期を作る機構であると述べている¹¹⁾。また線量との関係について貴家は 50 R 位では全分裂細胞減少の主因は分裂細胞の生産の減少よりも経過(分裂)の促進にあり 100 R、500 R では分裂細胞の生産抑制が主因であると述べ、小原²¹⁾ は 100 R、300 R 放射線照射の場合分裂細胞の有糸分裂経過は機序通り進行し障碍像を示さずに完了する。500 R では前期分裂が分裂進行に障害を受け、1000 R では中期分裂が障害を受けるとしている。このように分裂時期により放射線感受性が異なる点が明らかにされ、放射線治療において時間的因子の必要性の一つの意味づけはなされたわけであるが、さて実際の臨床面ではどのような照射治療方式をとるべきかという点に関しての実験は非常に稀である。そこで荻野²²⁾は少しでも臨床面に応用のきく方法という事でマウス下腿皮下に移植した Ehrlich 腹水癌腫型にレ線分割照射を行ない、効果と障害との総合的表現としての延命効果を指標として 72 時間間隔照射が優れていると報

告している。この荻野の 72 時間間隔照射法の判定基準となつた延命効果が効果と障害のかねあいであろうという点及び、緒言にも述べた山本等の酵素系に対する報告をもとに考えると、この 72 時間間隔照射の休止期間中に、局所には効果的に、又全身への障害は軽度でそのバランス上延命効果の向上する様な量の追加照射方式がありはしないかと思ひ、今回の実験を試みたところ 72 時間の休止期間中に 24 時間間隔で 100 R ずつ追加照射した群に 3 回の実験を通じて全て延命効果の向上を認めた。200 R、300 R 追加照射群では追加照射が延命効果上はむしろ障害として働いていることが解つた。唯第 3 回目の実験に於いてのみ 200 R 追加照射群にも延命効果の向上を認めたが、総合平均値では劣つている。コハク酸脱水素酵素系のホモジネートについての報告では Barron²³⁾ はウニの精虫で放射線照射による活性値の低下を認めており、堀等²⁴⁾²⁵⁾はコハク酸脱水素酵素系は放射線により影響を受け難いが時期によつては若干の変化が予想されると言つている。今回の実験では I 群にはやや増量 II、III、IV 群にはやや低下を認めた。

全身障害上まず問題となる血液成分の変動については多数の報告があり²⁶⁾³⁶⁾、照射間隔と血液障害についても多数の報告がある³⁷⁾³⁸⁾。赤血球については照射直後に変動があり増加、減少いずれもとり得るが、時間とともに照射線量に比例して減少する²⁶⁾³⁹⁾⁴⁰⁾といわれ、白血球数に関しては照射後 12 時間頃一時増加する事が多く⁴¹⁾、あとは線量増加に伴い著明に減少するといわれ³⁹⁾⁴⁰⁾、血色素量に関してはほぼ赤血球の変動に一致すると考えられている⁴²⁾。ヘマトリットに関しては定説が無い様である⁴²⁾。今回の実験に於いて全体として第 I、II 群にはその間に著変がみられず、第 III、IV 群に於いては低下の傾向がみられた。

以上を総括して考えてみると延命効果が照射の効果と障害の綜合作用としてみると比較的解しやすしい変化を示しており、100 R 追加照射群が最も延命効果が高く、その際局所に対しては第 I 群に対してわずかだが効果的に照射が働いており、且つ血液障害は第 I、II 群間に著変を認めない。すなわち局所腫瘍に対しては治療効果を示しながら障害はあまり現さない程度の線量が存在し得る事を示していると思われる。

結 論

ddN 系純系マウス右下腿外側皮下に移植した Ehrlich 癌に、照射間隔及び照射線量を変えた総量 5000 R のレ線局所照射を行なった。組分けは照射 4 群と担癌非照射 1 群で、照射 4 群の内訳は 500 R × 4 回連続 24 時間間隔照射後 72 時間ごとに 500 R 照射する第 I 群、第 I 群の 72 時間照射休止期間中に 24 時間間隔にて 100 R ずつ追加照射し総量 5000 R 迄照射する第 II 群、第 I 群の照射休止期間中に 200 R ずつ 24 時間間隔で追加照射する第 III 群及び 300 R ずつ追加照射する第 IV 群である。

1) この各群の腫瘍移植後の生存日数を測定し、担癌非照射群に対する延命効果及び第 I 群に対する II, III, IV 群の延命効果を比べると、担癌非照射群に対しては第 I ~ 第 IV 群すべて優つたが、第 I 群に対しては全実験を通じての平均値で第 II 群のみが延命効果の向上を示し他の 2 群は劣つた。

2) 腫瘍組織中コハク酸脱水素酵素活性値では、第 I 群は休止期間中にわずかながら増量傾向がみられたのに対し、第 II 群ではほとんど変動がみられず、第 III, 第 IV 群では低下の傾向がみられた。

3) 赤血球及び白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の測定を腫瘍中コハク酸脱水素酵素活性値測

定と同時に計測した結果、赤血球数では第 I 群にやや増加傾向、第 II 群は変動少なく第 III, IV 群はやや減少す。白血球数では個々の変動が大きく信頼度は薄いが第 IV 群にかなりの減少を認めた。ヘモグロビンでは第 I, II 群はいずれもわずかに減少、第 III, IV 群は同程度の減少を示した。ヘマトクリットは変動が非常に小さいが第 I, II 群はほとんど変わらず、第 III, IV 群にわずかに減少の傾向をみた。

以上を総括して考えてみるに 72 時間間隔で照射する間に少線量の追加照射は延命効果上有効である。その追加線量は局所腫瘍の発育はおさえながらも全身障害はほとんど起さない程度の量、換言すればあくまで分割照射本来の意味を失なわない程度の量でなければならないと考える。

稿を終るに臨んで、終始御懇篤な御指導並びに御校閲を賜つた恩師山本道夫教授に深甚の謝意を表すると共に多大の御援助をいただいた教室の塩飽健講師、勝俣直躬助手に謝意を表します。

尚本論文の要旨は第 26 回日本医学放射線学会総会において発表した。

文 献

- 1) Coutard, H.: Zusammenfassung der Grundlagen der röntgen-therapeutischen Technik der Tiefgelegenen den Krebse. Strahlentherapie, 37, 50—58, 1930.
- 2) Ellis, F.: The dose-time relationship in radiotherapy. Brit. J. Radiol., 36, 153—162, 1963.
- 3) Nias, A. J. W.: Some comparisons of fractionation effects by erythema measurements on human skin. Brit. J. Radiol., 36, 183—187, 1963.
- 4) Oliver, R.: Theoretical implications of cell survival data in relation to fractionated radiotherapy treatments. Brit. J. Radiol., 36, 178—182, 1963.
- 5) Fowler, J. F. & Stern, B. E.: Dose-time relationships in radiotherapy and the validity of cell survival curve models. Brit. J. Radiol., 36, 163—173, 1963.
- 6) Sambrook, D. K.: Clinical aspects of fractionation and dose-time relationships. Brit. J. Radiol., 36, 174—177, 1963.
- 7) Baclesse, F.: Hyperfractionation. Am. J. Roentgenol., Rad. Therapy & Nuclear Med., 91, 32—36, 1964.
- 8) Sambrook, D. K. Split-course radiation therapy in malignant tumors. Am. J. Roentgenol., Rad. Therapy & Nuclear Med., 91, 37—45, 1964.
- 9) Bostein, C.: Reduced fractionation in radiation therapy. Am. J. Roentgenol., Rad. Therapy & Nuclear Med., 91, 46—49, 1964.
- 10) Atkins, H. L.: Massive single dose, weekly fractionation technique in treatment of head and neck cancer. Am. J. Roentgenol., Rad. Therapy & Nuclear Med., 91, 50—60, 1964.
- 11) 貴家貞而: 細胞分裂に及ぼすレ線の影響, 日医放会誌, 12, 8—20, 1952.
- 12) Scanson, P. W.: The effect of mitotic suppres-

- sion and recovery after irradiation on time-dose relationships and the application of this effect to clinical radiation therapy. *Am. J. Roentgenol., Rad. Therapy & Nuclear Med.*, 81, 433—455, 1959.
- 13) Perthes, G.: Über den Einfluss der Röntgenstrahlen auf epitheliale Gewebe, insbesondere auf das Carcinom. *Arch. f. klin. Chir.*, 121, 955—1000, 1963.
- 14) Seitz, L. & Wintz, H.: Die Röntgenbestrahlung bösartiger Neubildungen. *Verhandl. d. Deutsch. Gesellsch. f. Gynäk.*, 16, 172—223, 1920.
- 15) Spear, F. G. & Glücksmann, A.: Effect of gamma radiation on cells in vivo. Part II. Spaced radiation. *Brit. J. Radiol.*, 14, 65—76, 1941.
- 16) Paterson, E. & Thompson, M. V.: Timeintensity factors in x-irradiation. *Brit. J. Radiol.*, 21, 414—419, 1948.
- 17) Koller, P. C.: Effect of radiation on normal and malignant cell in man. *Brit. J. Radiol. Suppl. I*, 84—98, 1947.
- 18) Lasnitzki, I.: The effect of x rays on cells cultivated in vitro. Part II. Recovery factor. *Brit. J. Radiol.*, 16, 61—67, 1943.
- 19) Tansley, K., Spear, F. G. & Glücksmann, A.: Effect of gamma rays on cell division in developing rat retina. *Brit. J. Ophth.*, 21, 273—298, 1937.
- 20) Koller, P. C. & Smithers, D. W.: Cytological analysis of response of malignant tumours to irradiation as approach to biological basis for dosage in radiotherapy. *Brit. J. Radiol.*, 19, 89—100, 1946.
- 21) 小原準之輔: 吉田肉腫腹水細胞の有糸分裂経過並びにそれに及ぼすX線の影響, 日医放会誌, 15, 624—639, 1955.
- 22) 萩野敬一郎: 実験腫瘍に対する放射線生物作用の時間因子について, 第1編, 間隔因子と延命効果, 日医放会誌, 24, 1133—1140, 1965.
- 23) Barron, S., Dickmann, S., Muntz, J. A., and Singer, J. P.: Studies on the mechanisms of action of ionizing radiations. *J. Gen. Physiol.*, 32, 527, 1949.
- 24) Ashwell, G., and Hickmann, J.: Effect of X-irradiation upon the enzymes of the mouse spleen. *Proc. soc. Med.*, 80, 407, 1952.
- 25) 堀啓二他: X線とミトコンドリア酵素系, 最新医学, 14, 572—578, 1959.
- 26) Helber u. Linser: Experimentelle untersuchung über die Einwirkung der Röntgen strahlen auf das Blut. *Münch. Med. Wochsch. S.* 689.
- 27) Zumpfe: Die Veränderung des Blutbildes und ihre Prognostische Bewertung in der Strahlentherapie des Karzinoms. *Strahlen-ther.* 12: 696, 1921.
- 28) Cronkite, E. P. & Brecher, G.: Radioactivity: Effect of whole-body irradiation. *Ann. Rev. Med.* 3, 193, 1952.
- 29) J. B. Kahn & J. Furth: The pathogenesis of postirradiation anemia. *Blood*, 7, 404, 1952.
- 30) F. Stohman, G. Brecher, M. Schneiderman & E. P. Crokite: The hemolytic effect of ionizing radiation and its relation-ship to hemorrhagic phase of radiation injury. *Blood*, 12, 1061, 1957.
- 31) R. E. Waggener & H. B. Hunt: Erythrocyte survival in rabbits after sublethal total-body irradiation. *J. Amer. Roent.* 79, 1050, 1958.
- 32) 樋口助弘, 西田文作: 生体内白血球に及ぼすX線の影響に関する研究 (第1報), 日医放会誌, 12, 1, 30—40, 1952. 同 (第2報) 日医放会誌, 12, 2, 29—38, 1952.
- 33) 漆山欣志: 微量X線の血液像に及ぼす影響, 日医放会誌, 19, 2115—2125, 1960.
- 34) 河野和夫: X線再照射の家兎血液像に及ぼす影響, 金沢医理学業書, 57, 111—150, 1960.
- 35) F. Bresiani, F. Auricchio & C. Fiore: Effect of X-rays on movements of sodium in human Erythrocytes. *Radiat. Res.* 21, 394, 1964.
- 36) G. Cividalli: Effect of gamma irradiation on glucose utilization, glutathione and electrolyte content of the human erythrocytes, *Radiat. Res.* 20, 564, 1963.
- 37) 中村浩之: エックス線の一定線量を諸種に分割照射した場合の末梢血液並びに造血臓器の変化と恢復能に就て, 東京慈恵会医科大学雑誌, 71, 1035—1088, 1956.
- 38) 橋上 正: 放射線生物作用と間隔因子に就て, 第1編, 放射線血液障害と間隔因子, 18, 1269

- 1277, 1958.
- 39) 土肥三郎：レ線微量単一及び微量反覆放射の家兎血液並びに人血液に及ぼす影響に関する研究，金沢医理学業書，46，1—60，1958.
- 40) 白沢武：家兎レ線腹脊照射に於ける鉛板に依る肝部防禦及び非防禦の血液学的影響に関する比較研究，金沢医理学業書
- 41) Bloom, W. & Jacobson, L. O.: Some hematologic effect of irradiation. *Blood*, 3, 586, 1948.
- 42) 羽田良洋：放射線貧血に関する実験的考察，日医放会誌，27，1217—1229，1967.

Effects of Time Interval and Dose of Irradiation on Experimental Tumor

By

Katsuhiko SUGITA

Department of Radiation Medicine Okayama University Medical School
Okayama, Japan (Director: Prof. Michio Yamamoto)

This experiment was aimed at finding out what time interval and dose of irradiation would the most useful inhibitory effects on experimental tumor. The tumor used was solid type Ehrlich carcinomas experimentally induced in mice, and the total dose of each irradiation was 5,000R. The effect of irradiation was determined by the survival time of the tumor bearing animals (Table 1).

The interval of 72 hours which is thought to be most appropriate was taken as the standard of the interval. As a result it was found that the irradiation of 5,000R at the interval of 72 hours with additional 100 R at every 24 hours lengthened the survival time of the tumor-bearing animals to 4.0 days in average. The survival time of the controls given no irradiation was 20.4 days in average (Tables 2—4, Fig. 1). Further, in those groups given additional dose of 200 R or 300R every 24 hours, the length of survival days was rather shortened.

Besides these, some investigations were carried out to see what therapeutic effect such additional irradiation would have on the regional tumor and what systemic side-effects. The effect on the regional tumor was determined by the activity of succinic dehydrogenase system in the tumor and systemic irradiation damages in the blood picture (Tables 5—13, Figs. 2—6). The results revealed that in comparison to the group simply irradiated with 5,000 R at interval of 72 hours, the group given additional 100 R showed the recovery of the succinic dehydrogenase activity to be inhibited but the blood picture did not exhibit any appreciable change. In the groups given additional dose of 200 R or 300 R the succinic dehydrogenase activity was diminished and also the damage to blood picture was in such a state that it could not be lightly taken of.

These findings indicate that when the irradiation is done at the interval of 72 hours and additional dose is given at the intermission period, such additional irradiation is effective at a certain appropriate dose. In this instance, the additional dose should be such as to inhibit the growth of tumor but not to cause much side-effect. In other words, divided doses of irradiation should be within the range which would serve the very purpose of irradiation best.