癌治療における放射線増感剤の影響に関する実験的研究

—— 特に 5-Bromodeoxyuridine について ——

九州歯科大学大学院歯学研究科第2口腔外科学専攻(指導:池尻 茂教授)

右 田 秀 信

本論文の要旨は、昭和49年5月25日第34回九州歯科学会総会、昭和49年10月20日第15回日本歯科放射線学会総会、および昭和50年9月25日九州歯科学会9月例会において発表した。なお、本研究の一部は、昭和48年度、49年度厚生省がん研究助成金によった。

Comparative Studies on the Effect of Radiation-sensitizing Agents
Used in Radiating VX2 Carcinoma, with Reference to
5-Bromodeoxyuridine (BUdR)

By

Hidenobu Migita

Second Department of Oral Surgery (Director : Prof. Shigeru Ikejiri)
Kyushu Dental College, Kitakyushu, Japan

In radiotherapy, much radiation is sometimes required for curing malignant tumors. In these cases, not only the tumor cells but also healthy ones surrounding them are often damaged. So, in order to achieve the greatest effect with least application of radiation without affecting the healthy tissue, a radiation-sensitizing agent is clinically used at the same time. To investigate the effects of 5-Fu and BUdR in particular among others as radiation-sensitizing agents macroscopically and histopathologically, I made 122 experiments as to VX2 Carcinoma, experimental solid tumors transplanted hypodermically in the calves of the hind legs of rabbits. Experimental groups and contrast groups are divided into six as follows.

- A : None treatment.
- B : 5-Fu infusion.
- C : BUdR + Antimetabolite infusion.
- D : Radiation.
- E : 5-Fu infusion and radiation.
- F : BUdR + Antimetabolite infusion and radiation.

Based on the preliminary experiment data, the amount of agent given is 5 mg/kg/day in 5-Fu and 50 mg/kg/day in BUdR, and the amount of radiation is 300 rad/day in each case. 5-Fu is used as Antimetabolite and its amount is one-tenth 5-Fu Infusion Group. The agent and the radiation are given for five days. The summary of the results is as follows :

1. In the 300 rad/day Group, the recovery from radio-injury is histopathologically

observed since the third day after treatment. The amount of radiation is not enough to result in a complete cure.

2. In the two Agent Infusion Group, 5-Fu and BUdR+Antimetabolite proved to be anti-cancer, but neither of them lessen tumor itself nor their anti-cancer property result in effective treatment.
3. In the 5-Fu Infusion and Radiation Group, little difference is found macroscopically between this group and Radiation Group, but the histopathological observations on the third and seventh days after treatment show a strong degenerative change in the tumor cell and radiosensitive effect by 5-Fu. But the tumor is not lessened.
4. In the BUdR+Antimetabolite Infusion and Radiation Group, apart from the other groups, the tumor begins to reduce on the third day, and on the seventh and fourteenth days, necrosis of the greater part of tumor is seen and the rest of the tumor cells is found to be in degenerative change. And on the twenty first day after treatment, no live tumor cell is found and only dead remains of tumor cells are found. The results are confirmed both macroscopically and histopathologically. The process of its cure is as follows: degeneration—necrosis—absorption—granulation tissue—fibrosis.
5. BUdR, remarkable for its radiation-sensitization, can be expected to show its effectiveness in the clinical application to oral malignant tumors which are mostly squamous cell carcinoma.

目 次

I 緒 言

II 実験材料ならびに実験方法

- A) 実験動物
- B) 実験腫瘍
- C) 薬剤の動注方法ならびに投与量
- D) 放射線照射条件ならびに照射方法
- E) 肉眼的観察方法
- F) 組織標本の作製ならびに観察方法

III 実験成績

- A) 肉眼的所見
- B) 組織学的所見

IV 考察ならびに総括

V 結 論

引用文献

I 緒 言

現在の癌治療には、手術療法、放射線療法、化学療法の3者があることは周知の事柄である。その中でも手術療法が従来から最も確実視されている。しかし、口腔領

域では、特に社会復帰を考慮に入れた場合、顎顔面の形態と機能との保存が要求され、従来からの手術療法のみでは、治癒率の向上とともに形態および機能の保存に好結果が得られず、現在では放射線照射や制癌剤の併用が行なわれ、かなりの成果をあげている。化学療法は多くの制癌剤の発見で、積極的に臨床で応用されているが、腫瘍に特異的に作用するものは見あたらず、未だ問題を残している。一方、放射線療法は Telecobalt, Linac, Betatron などの新しい治療装置の発達や照射方法の改善がなされ、癌治療に欠かせない療法の一つである。

この放射線療法は、一般に腫瘍細胞と正常細胞との放射線感受性の差を利用して治療効果を期待するものであるが、大量照射をすると、その副作用で正常細胞も犠牲にする場合がある。そこで臨床面では、腫瘍細胞のみに感受性を高めて、腫瘍対正組織の効果比を大にするため、種々の放射線増感剤の使用が試みられている¹⁾。その中で、近年、臨床で多く使用されている増感剤は 5-Fluorouracil (以下 5-Fu と略す) である²⁻⁶⁾。この 5-Fu は uracil と競合し核酸の生合成を阻害する制癌剤として開発され⁷⁾、その後、放射線と併用することによ

り著明な増感効果が認められている⁸⁻¹¹⁾。また、最近では、放射線増感剤 5-Fuに加え、ハロゲン化ピリミジン誘導体の1つである 5-Bromodeoxyuridine (以下 BUdR と略す)が局所動注と放射線照射の併用で増感作用があると注目されている。

BUdR は、化学的構造上 thymidine と酷似しているものでハロゲン化ピリミジンが核酸に取り込まれると、その細胞は放射線照射に対して感受性が高まるといわれている^{12,13)}。これに関する研究の多くは in vitro¹⁴⁻¹⁸⁾で行なわれており、in vivo では Glioma¹⁹⁾、肉腫^{20,21)}、腹水癌^{22,23)}などでその効果を認めるにすぎず、未だ、扁平上皮癌に対する効果を確認した報告はない。そこで著者は、口腔領域の悪性腫瘍に最も多い扁平上皮癌に類似している実験固型腫瘍 VX2 Carcinoma²⁴⁾に BUdR を用いて、放射線照射後の経日的な変化を肉眼的ならびに組織学的に検索し、さらに、5-Fu との比較検討を併せて行ない興味ある結果を得たのでここに報告する。

II 実験材料ならびに実験方法

A) 実験動物

実験動物として、体重 2.5～3 kg の成熟雑系家兔を使用した。家兔は購入後、恒温条件下の動物室にて固型飼料(RC-5)と水で1週間以上飼育し、充分環境に順応させ、健康であることを確認した後、本実験に供した。

B) 実験腫瘍

実験腫瘍は、家兔右側下腿皮下に移植した VX2 Carcinoma を用いた。

家兔大腿筋肉内に、本教室が継代移植している VX2 Carcinoma を安藤²⁵⁾の方法に準じ、細胞浮遊液 $50 \times 10^4/\text{mm}^3$ を作成して、家兔右側下腿皮下へ 0.5ml 注射し皮下腫瘍を作成した。

移植後1週間で約 $10 \times 10\text{mm}^2$ の腫瘤を形成した。この時期に以下の方法で実験を開始した。なお、移植後1週間で腫瘤が $10 \times 10\text{mm}^2$ より小さすぎるものや、大きすぎるものは、条件を一定にするため本実験より除外した。

C) 薬剤の動注方法ならびに投与量

薬剤としての 5-Fu と新薬 BUdR の動注に際しては、腫瘍が形成された実験側大腿動脈を Ketalarl 麻酔下で露出し、500 U/ml Heparin 溶液を満した外径約 1.3mm の Polyethylene tube を末梢側に 1cm ほど挿入固定し、Evans blue にて薬剤が確実に腫瘍に到達することを着色状態で確認した上で、移植後8日目より動注を施

した。

5-Fuは、予備実験データから健康家兔が5日間局所動注に絶え得る最大量、即ち 5mg/kg/day とし、また、BUdR は、動物治療量として 50mg/kg/day を使用した。なお、BUdR の使用には、代謝拮抗剤 (Antimetabolite)が必要のため、Antimetabolite としての 5-Fu をBUdR動注群に加えた。但し、この付加量は、5-Fu の影響をできるだけ少なくするため 5-Fu 単独動注群の 1/10量、即ち、0.5mg/kg/dayとした。以上の各々の1日量を 5% Glucose 50ml に溶解し、2mの高さより2時間から2時間30分かけて点滴持続動注を5日間連日行なった。

D) 放射線照射条件ならびに照射方法

放射線照射は、島津製の信愛号を使用し、管電圧 200 kVp、管電流 19mA、Filter Cu : 0.5mm + Al : 1.0mm 焦点皮膚間距離 (FSD) 40cm、照射野 5 cm ϕ 、線量率約 100rad/min の条件下で照射し、線量は、実験の都度 Victoreen Chamber (No.154) にて測定した。

照射に際しては、家兔を木製固定板に固定し、腫瘍部以外を鉛板で遮蔽し、1日 300 rad で5日間連日局所照射を行ない、総線量 1500 radとした。なお、動注、放射線併用群では、動注1時間後に照射を行なった。

以上の条件下で、無処置群を加えた以下の6群に分けて実験を行なった。

A群：無処置群

B群：非照射 5-Fu動注群

C群：非照射 BUdR + Antimetabolite 動注群

D群：放射線照射群

E群：5-Fu 動注、放射線併用群

F群：BUdR + Antimetabolite 動注、放射線併用群

E) 肉眼的観察方法

実験腫瘍の肉眼的観察は、治療後21日目まで経日的に計測した。A群も実験側に応じて、移植後13日目より33日目まで行なった。なお、腫瘤の計測方法は、下肢長軸に沿った径と、これに直角な径をノギスにて測り、両径の積をもって腫瘍発育の指標とし、治療直前の値を 100 に換算して、治療後の値をその比で表わした。治療中の5日間は、連日、治療後は、2日毎に3週間計測した。

F) 組織標本の作製ならびに観察方法

組織学的検索のため家兔は、各実験群治療後、1日、3日、7日、14日、21日目で屠殺した。A群も実験側に応じて、移植後、13日、15日、19日、26日、33日目で屠殺した。また、摘出腫瘍は10% Formalin 液に充分固定

した後、通法の如く Paraffin 包埋を行ない、全割連続切片標本を作製し、Haematoxyline・Eosin 重染色、Azan染色、Gömöri 染色を施し鏡検した。なお、使用した家兎は、各実験群に15～25頭をあて、合計122頭であった。

Ⅲ 実験成績

A) 肉眼的所見

1) A群

A群の腫瘍発育は、直径が30cmほどに達するまで指数関数的に成長した。また、腫瘍が計測開始より2倍に増大する期間 (tumor doubling time) は平均して約5日であった (Table 1, Fig. 1)

Table 1 Growth Rate of VX2 Carcinoma
(None treatment)

Group	A-1	A-2	A-3	A-4	A-5	Mean
Days						
8*	100	100	100	100	100	100.0
9	107	100	110	121	110	109.6
10	129	150	119	156	143	139.4
11	145	150	119	168	195	155.4
12	**	209	176	140	210	210.0
14	2	215	266	162	270	261.8
16	4	292	410	227	360	349.0
18	6	323	483	262	437	403.4
20	8	371	506	416	616	492.4
22	10	495	561	517	672	573.2
24	12	506	702	680	754	663.4
26	14	535	702	729	896	723.2
28	16	557	840	975	952	826.8
30	18	623	868	1173	1020	910.8
32	20	692	990	1237	1155	1031.8
33	21	738	1521	1342	1190	1195.8

** Control group

* Days after transplantation

2) B群ならびにC群

B群、C群ともに成長は、Table 2, 3; Figs. 2, 3に示すように、A群と比べ増大速度はやや抑制されていたが、依然旺盛な発育を続けていた。

Fig. 1. Growth rate of VX2 Carcinoma.

** Control group

* Days after transplantation

3) D群

D群は、著明な成長率の減少を示したが、照射後7日目より徐々に増大した (Table 4, Fig. 4)。

4) E群

E群は、D群とほぼ同様な成長率の減少を示したが、照射後8～10日目頃より徐々に成長を続けた (Table 5, Fig. 5)。

5) F群

F群では、成長率は著明な減少を示したが6～7日目頃に一時増大した後、徐々に縮小していった。照射後21日目では、全例わずかに硬結を触れるのみとなった (Table 6, Figs. 6, 7)。

Table 2 Growth Rate : B Group

Group	B-1	B-2	B-3	Mean
Days				
	100	100	100	100.0
	121	105	110	112.0
	132	109	110	117.0
	132	112	132	125.3
	144	115	150	136.3
2	169	126	150	148.3
4	196	142	182	173.3
6	232	189	217	212.7
8	256	232	288	258.7
10	300	288	306	298.0
12	335	324	342	333.7
14	335	351	380	355.3
16	359	380	420	386.3
18	440	420	484	448.0
20	515	441	521	492.3
21	520	500	540	520.0

Fig. 2. Growth rate : B group.

5-Fu 5 mg/kg/day $\times 5$

↑↑↑↑ : treated days

Table 3 Growth Rate : C Group

Group	C-1	C-2	C-3	Mean
Days				
	100	100	100	100.0
	125	117	115	119.0
	156	117	132	135.0
	170	123	142	145.0
	181	129	154	154.7
2	204	147	196	182.3
4	248	200	240	229.3
6	272	223	324	273.0
8	306	256	342	301.3
10	345	393	361	366.3
12	400	411	420	410.3
14	475	449	460	461.3
16	506	462	496	488.0
18	522	474	505	500.3
20	548	500	521	523.0
21	572	554	530	552.0

Fig. 3. Growth rate : C group.

BUdR 50 mg/kg/day $\times 5$ 5-Fu 0.5 mg/kg/day $\times 5$

↑↑↑↑ : treated days

Table 4 Growth Rate : D Group

Group Days	D-1	D-2	D-3	D-4	D-5	Mean
	100	100	100	100	100	100.0
	105	108	132	103	130	115.6
	110	116	144	108	130	121.6
	124	116	156	116	150	132.4
	124	110	156	116	150	131.2
2	129	125	156	133	150	138.6
4	115	129	156	141	154	139.0
6	118	131	156	163	148	143.2
8	124	125	182	163	148	148.4
10	124	138	210	173	148	158.6
12	126	155	196	166	162	161.0
14	132	142	169	182	162	157.4
16	132	142	169	188	169	160.0
18	132	142	182	187	176	163.8
20	132	152	182	215	182	172.6
21	160	170	182	225	189	185.2

Table 5 Growth Rate : E Group

Group Days	E-1	E-2	E-3	E-4	E-5	Mean
	100	100	100	100	100	100.0
	100	100	122	100	100	104.4
	110	114	122	113	104	112.6
	110	135	105	118	104	114.4
	105	130	100	124	100	111.8
2	116	114	100	118	109	111.4
4	137	140	111	130	110	125.6
6	130	130	115	141	123	127.8
8	154	127	121	114	123	127.8
10	167	135	130	120	123	135.0
12	168	147	136	120	123	138.8
14	168	140	138	141	147	146.8
16	165	153	138	141	152	149.8
18	165	152	156	147	157	155.4
20	168	169	169	147	147	160.0
21	180	174	169	147	147	163.4

Fig. 4. Growth rate : D group
300 rad/day $\times$ 5
↑↑↑↑ : treated days

Fig. 5. Growth rate : E group
5-Fu mg/kg/day $\times$ 5
300 rad/day $\times$ 5
↑↑↑↑ : treated days

Table 6 Growth Rate : F Group

Group Days	F-1	F-2	F-3	F-4	F-5	Mean
	100	100	100	100	100	100.0
	107	102	103	100	100	102.4
	107	109	103	105	100	104.8
	115	95	107	105	99	104.2
	110	113	125	110	88	109.2
2	111	123	115	105	73	105.4
4	87	133	104	105	69	99.6
6	50	133	100	102	73	91.6
8	66	139	127	100	55	97.4
10	64	161	127	105	55	102.4
12	51	173	118	103	51	99.2
14	46	161	104	103	51	93.0
16	46	128	100	103	51	85.6
18	40	119	83	94	44	76.0
20	40	82	55	88	44	61.8
21	30	74	55	88	44	58.2

Fig. 6. Growth rate. : F group

BUdR 50 mg/kg/day
 5-Fu 0.5 mg/kg/day
 300 rad/day

↑↑↑↑ : treated days

Fig. 7. (a) Pretreatment state.

(b)(c)(d) The 7th, 14th, 21st days after treatment, F group.

B) 組織学的所見

1) A群

a) 移植後13日目 (Control 1日目)

摘出腫瘍はその外周を膠原線維性被膜で覆われた上皮性腫瘍細胞の多数の充実性胞巣から成り、間質に乏しく、腫瘍中心部では小範囲の壊死部が認められた。

腫瘍細胞は、腫瘍辺縁部においては多角型を呈し、ほぼ均等な大きさである。核は類円型にして平滑な核縁を示し、平等な Chromatine の分布がみられた。また、それらの腫瘍細胞には、核優位や、1コないし数コの大きな核小体、さらに多数の核分裂像などが観察され異型性に富んでいた。

次に、さらに腫瘍の中心部に向かった腫瘍組織においては、腫瘍辺縁部のそれと比較して、間質は少な目であり、腫瘍細胞は細胞体、核ともに円味を増し小型化して、やや粗な配列を示していた。また、この部位には、核分裂像はほとんど観察されなかった。

さらに中心部に進むと、腫瘍細胞は一層小型化し萎縮傾向を示して、細胞質は Eosin に濃染し、核縁の不規則や核の濃縮化などが認められ、核小体も観察されず明らかな変性所見を呈していた。また、細胞間隙は増大

し、所謂ばらばら配列の状態を示し、腫瘍の中心部では核の崩壊、消失などがあり、それらの細胞の残骸が多数認められ壊死の状態を呈していた。この壊死部には所々に出血像も認められた。なお、壊死部の周囲には、大食

Fig. 8. VX2 Carcinoma on the 13rd day after tumor implantation.

Tumor tissue from its edge to center

細胞や多核の異物巨細胞などの出現はみられなかった。

また、腫瘍外周の被膜には、多数の好酸球や少量のリンパ球、プラズマ細胞などの浸潤が認められた。とくに、好酸球は腫瘍の実質や間質中にも極く少数ではあるが散在性にみられた (Fig. 8)。

b) 移植後15日, 19日, 26日, 33日目

(Control 3日, 7日, 14日, 21日目)

全割標本で観察すると、壊死部は腫瘍の増大につれて拡大し、移植後33日目 (Control 21日目) ではFig. 9に示すように、腫瘍細胞は表皮側では2～3層の薄層であり、細胞体、核ともに円味を増し小型化して、一部、細胞質の濃染、核縁の不規則、核の濃縮化などの変性所見がみられた。一方の筋肉側では、特に目立つ変性所見もなく、常に厚い層として認められた。

Fig. 9. Section of the whole VX2 Carcinoma on the 33rd day after tumor implantation.

筋肉側における組織所見は、経日的変化にもかかわらず、移植後13日目の所見と特に変るところはなかった (Figs. 10, 11)。

以下、実験群を組織学的に検討するにあたっては、治療効果のみ顕現された部を追求する必要がある。そこで、主な検索対象は、全割標本にて自然変性壊死への過程がみられない腫瘍辺縁部で、しかも筋肉側とした。

2) B群ならびにC群

B群の動注終了後1日目の腫瘍細胞は、A群とあまり変るところはないが、中にはChromatinの凝集や核縁の不規則などの軽度の変性所見が認められた。また、かなり膨化をきたした腫瘍細胞も極く少数ながら観察された。しかし、3日目では腫瘍はA群と比べて特に変化のみられない腫瘍細胞から成り、7日, 14日, 21日目の各例もA群と同様の組織像を呈していた。

また、C群の組織像もB群とほぼ同様の所見を呈して

Fig. 10. High-power view of Fig. 9. H-E stain.

Fig. 11. Gömöri stain of Fig. 10.

Fig. 12. 1st day after treatment (D group).

Fig. 13. 3rd day after treatment (D group).

いた。

3) D群

a) 照射後1日目

腫瘍細胞の細胞体と核は、一般に膨化傾向を示した。特に核の膨化が著しく、核形態の不規則、辺縁の不整、Chromatin の凝集などの変性所見が認められた。さらに分裂期の細胞も認められるが、多くは膨化したまま分裂染色質が、不規則に散乱した状態で観察された。

間質および実質中における細胞浸潤はA群に比べて好酸球の減少が目立つとともに、そのほとんどは破壊され核の残骸を残すのみとなり、正常形態を示すものはほとんど観察されなかった (Fig.12)。

b) 照射後3日目

照射後1日目と比べると、全般的に変性腫瘍細胞は少なくなり、変性所見の認められない腫瘍細胞が多く観察された。腫瘍細胞の分裂像も散見された。

間質や実質には、好酸球浸潤の増加が軽度に認められた (Fig.13)。

c) 照射後7日目

照射後の1日, 3日目とは異なり, A群にも優る多くの核分裂像が認められた. 多核の腫瘍細胞も観察された. また, 腫瘍細胞の大部分はA群と形態的に大差を認めないが, 胞巣の一部に核縁の不規則や, Chromatinの凝集などのある変性細胞が散見された.

腫瘍組織を取り巻く被膜には, 好酸球, リンパ球の軽度の浸潤を認めた (Fig.14) .

Fig. 14. 7th day after treatment (D group) .

d) 照射後14日目

腫瘍細胞は多角型にして, ほぼ均等な大きさを呈し, また核も類円型を示して, A群のものと類似していた. 分裂細胞は照射後7日目に比べると減少していた. また, 腫瘍周囲の被膜には, 7日目と同様に好酸球, リンパ球の浸潤がみられた (Fig.15) .

e) 照射後21日目

腫瘍実質は照射後14日目よりも, さらに厚い層になるとともに, A群とほとんど変らない細胞形態をなし, かつ核分裂細胞も各所に観察され, 旺盛な増殖態度を示していた. なお, 細胞浸潤もA群との間に差はみられなかった (Fig.16) .

Fig. 15. 14th day after treatment (D group) .

Fig. 16. 21st day after treatment (D group) .

4) E群

a) 照射後1日目

腫瘍細胞は、全般的に膨化傾向を示した。核は一般に Haematoxyline に淡染するが、中心性、或いは偏在性に凝集する Chromatinや、核縁の不規則などの変性所見を認め、D群の照射後1日目と同様な所見を呈していた。さらに、分裂細胞の数量は、A群と比べ少なかった。なお、被膜や実質内の細胞浸潤はA群より少なく好酸球の残骸も認められ、D群の照射後1日目と特に変わるころはなかった (Fig.17)。

Fig. 17. 1st day after treatment (E group).

b) 照射後3日目

多くの腫瘍細胞の核は著しく膨化し、一部では、核の破壊像も認められた。細胞体は淡染性腫大を示して、E群照射後1日目より強い変性所見を示していた。しかし、このような変性腫瘍細胞間に極く少数ではあるが、分裂細胞が認められた。

また、リンパ球の限局性浸潤が腫瘍外周の被膜や一部の胞巣間の結合織にもみられた。好酸球は、E群の照射後1日目と同様に破壊像が認められた (Fig.18)。

c) 照射後7日目

E群の照射後3日目と比べ、腫瘍細胞はさらに強い退

Fig. 18. 3rd day after treatment (E group).

行性変化を示し細胞質、核の膨化や、核縁の不規則化などが著しく、核融解をきたした壊死像も認められた。しかし、A群のものとほとんど変らない腫瘍細胞も散在性に観察された。

腫瘍を取り巻く被膜には、リンパ球やプラズマ細胞の高度な浸潤がみられた。そのような浸潤は胞巣内の各所にも認められた。また、組織球の出現も観察された (Fig.19)。

d) 照射後14日目

腫瘍細胞のほとんどはA群と変ることはないが、極く一部に膨化した変性細胞が認められた。また、腫瘍周囲の被膜や、胞巣間結合組織中には、リンパ球、プラズマ細胞および好酸球の浸潤を認めたが、リンパ球やプラズマ細胞はE群の照射後7日目と比べ、かなり減少していた (Fig.20)。

e) 照射後21日目

腫瘍組織は、A群と比べ薄層となっているが、その腫瘍細胞の形態はA群と特に変ることなく充実性胞巣を成し、その胞巣内の各所に分裂像が観察された。

また、腫瘍を取り巻く被膜では、E群の照射後14日目と比べ、好酸球の出現の増加がみられた。なお、リンパ球やプラズマ細胞の浸潤は減少していた (Fig.21)。

Fig. 19. 7th day after treatment (E group)

Fig. 20. 14th day after treatment (E group).

Fig. 21. 21st day after treatment (E group).

5) F群

a) 照射後1日目

一般に腫瘍細胞は膨大が著しく、また、核も膨化し、核縁の不規則、鋸歯状、Chromatinの凝集などの変性所見が各所に認められ、D群やE群の照射後1日目の所見とほとんど変ることのない組織像を呈していた。

また、被膜中におけるリンパ球や好酸球の浸潤は、D群、E群の1日目と著差はなかったが、所々に比較的多数の組織球の出現がみられた (Figs. 22, 23) .

Fig. 22. Section of the whole VX2 Carcinoma on 1st day after treatment (F group).

Fig. 23. High-power view of Fig. 22.

b) 照射後3日目

腫瘍の中央域は壊死物質で満され、壊死部の周辺は腫瘍細胞が充実性胞巣をなし薄層で認められた。これらの腫瘍細胞の多くは著しい膨化を示すとともに、各所に腫瘍細胞の融解や消失がみられ、胞巣内のいたるところに空隙の形成が認められた。このように実質の大部分は変性壊死をきたした腫瘍細胞で占められているが、部分的には軽度の膨化を示すだけの腫瘍細胞も散見された。

Fig. 24. Section of the whole VX2 Carcinoma on 3rd day after treatment (F group).

また、周囲被膜中には、リンパ球、組織球が中等度に、好酸球は軽度にそれぞれ浸潤しているのが認められた。なお、それらの浸潤細胞は胞巣間結合織にもみられた (Figs.24, 25)。

Fig. 25. High-power view of Fig. 24.

c) 照射後7日目

腫瘍の大部分は壊死に陥り、僅かに周辺部において、細胞質、核の濃染、核縁の不規則を示す変性腫瘍細胞の小集団が散在性に認められた (Figs.26, 27, 28)。

Fig. 26. Section of the whole VX2 Carcinoma on 7th day after treatment (F group).

Fig. 27. High-power view of Fig. 26.
At some distance from the capsule there is degenerative VX2 Carcinoma cells (↓).

Fig. 28. High-power view of Fig. 26.
At some distance from the capsule there is degenerative VX2 Carcinoma cells (↑).

腫瘍周辺の膠原線維性結合組織層下には、新生毛細血管が比較的多数観察され、かつ、リンパ球、プラズマ細胞、組織球などの高度の浸潤や好銀線維網の形成が認められ、明らかに肉芽様組織の形成像を示していた。また、変性腫瘍細胞集団を取り巻くリンパ球の集簇も一部観察された。そこには多核の異物巨細胞の出現も僅かながら認められた (Figs. 29~32)。

Fig. 29. Low-power view of Fig. 26. H-E stain.

Fig. 30. Gömöri stain of Fig. 26.
Note the increased granulation tissue above the collagenous fiber capsule layer.

Fig. 31. High-power view of Fig. 29.
H-E stain.

Fig. 32. Gömöri stain of Fig. 31.
Note the granulation tissue which
consist of argyrophil fibers.

d) 照射後14日目

腫瘍はF群の照射後7日目とあまり変るところはなく、殆んどは壊死部分から成り、辺縁部に変性腫瘍細胞の小集団が散在性に認められた。これらの周囲には、肉芽組織の形成があり、リンパ球、プラズマ細胞、組織球などの高度の浸潤や好銀線維の出現も著明に観察された。とくに組織球は、壊死部や変性した腫瘍細胞巣に接して集積していた。組織球の中には泡沫状を呈するものがしばしば認められた。このように組織球の集積した部では、好銀線維はみられなかった。

肉芽組織の周りの膠原線維性被膜はやや厚くなり軽度の細胞浸潤がみられた (Figs.33~36)。

e) 照射後21日目

腫瘍は全く壊死物質から成り、この壊死部のいたるところに異物巨細胞の出現がみられ、ある部では異物巨細胞が壊死物質を圍繞する像も認められた。これらの周囲にはほとんど泡沫状を呈する組織球の高度の浸潤があり、その外周にはリンパ球やプラズマ細胞の中等度の浸潤が認められた。このリンパ球やプラズマ細胞の浸潤部で

Fig. 33. Section of the whole VX2 Carcinoma
on 14th day after treatment (F group).

は、F群の照射後14日目と比べ薄層であるが、好銀線維網の形成がみられた。つづいて、これらを取り巻く膠原線維性被膜は厚層となり、特に細胞の浸潤はみられなかった (Figs.37~41)。

Fig. 34. High-power view of Fig. 33.
Infiltrating lymphocytes, plasma
celles, histocytes.

Fig. 36. High-power view of Fig. 33.
Note degenerative VX2 Carcinoma cells(↓) .

Fig. 35. Gömöri stain of Fig. 35.
Note the increased argyrophil fibers.

Fig. 37. Section of the whole VX2 Carcinoma
on 21st day after treatment (F group) .

Fig. 38. Low-power view of Fig. 37.
Full of necrotic mass. Note the increased collagenous fiber capsule.

Fig. 39. High-power view of Fig. 38.
Foreign body giant cells (↓) surrounded by the central necrotic mass.

Fig. 40. High-power view of Fig. 38.

Fig 41. High-power view of Fig. 38.
Note the presence of foreign body giant cells (↓) in necrotic mass.

IV 考察ならびに総括

放射線療法は、手術療法と共に古くから癌治療の一つとして用いられており、その治療原理は腫瘍細胞と正常細胞の放射線感受性の差の利用によるものである。しかしながら、臨床的には癌の根治を目的として大量照射が強いられる場合が多く、その場合、目的とする腫瘍細胞のみならず、周囲の正常細胞をも同時に犠牲にすることが多い。そこで、できるだけ健康組織に障害を与えず、より少ない線量で最大の効果をあげることが現在の放射線治療学の課題である。

よって腫瘍細胞と正常細胞との感受性の差を大にするため臨床的には種々の放射線増感剤の併用が試みられている。この中で 5-Fu は近年多く利用されているものであり、この作用機序は放射線照射で障害された腫瘍細胞の回復を阻止することで増感効果が得られるという。一方、新薬 BUdR は緒言でも述べたように化学的構造上 thymidine と酷似しているものでハロゲン化ピリミジンが核酸の中に取り込まれると、その細胞自身が放射線感受性を増すといわれ、5-Fu と BUdR は作用機序の異なる放射線増感剤²⁶⁾と考えられている。

一般に放射線効果を検討するにあたり、腫瘍の大きさが種々議論されている。これに関しては、永野 (1960)²⁷⁾ のように、肉眼的変化は、照射量と関係し腫瘍の大きさと照射効果との間には関連性はないと報告している者もあるが、多くの研究者は腫瘍の大きさと大に関連性があることを主張している。山田 (1951)²⁸⁾ の報告によると、吉田肉腫皮下腫瘍で、移植初期のものほど放射線効果がみられたといい、また臨床例^{29, 30)}においても、大きな腫瘍ほど放射線に抵抗を示すといわれている。また従来から、放射線感受性を左右する因子としては、腫瘍細胞の分化度³¹⁾以外に、血流量およびそれに伴う酸素量が挙げられている³²⁻³⁵⁾。血流量あるいは酸素量と、腫瘍の大きさに関して、Gump and White (1968)³⁶⁾ は、VX2 Carcinoma における局所腫瘍血流量は腫瘍の大きさや壊死の程度により変化したと述べている。島崎 (1969)³⁷⁾、Song and Levitt (1970, 1971)^{38, 39)}、Kallman (1972)⁴⁰⁾ は、小さな腫瘍の方が大きな腫瘍に比べ、血流量が大であると報告している。さらに、Tanaka (1973)⁴¹⁾ は、子宮癌で血流量の大きな症例ほど放射線感受性は高く、感受性の低い症例に比べて3倍もの血流量の違いを指摘しており、大きな腫瘍に比べ血流量の豊富な小さな腫瘍ほど放射線に対して感受性が高いことがうかがわれる。

したがって、放射線治療効果と腫瘍の大きさとの間に非常に関連性があると思われるので、本実験を試みるに当たって条件を一定にするために、腫瘍は移植後一週間でほぼ $10 \times 10 \text{ mm}^2$ と限定し、大きすぎるもの、または小さすぎるものは除外し本実験に供したものである。

また、一般に腫瘍は、部位により組織形態の異なることが知られている。今井 (1954)⁴²⁾ は、同一腫瘍内においても、実質、間質ともに著差を示すことを挙げ、腫瘍全体としての発育状況を形態学的に捕捉するには、大きな切片による観察が必要であることを述べている。

ところで、VX2 Carcinoma は、扁平上皮癌に類似している可移植性腫瘍で、全剖切片標本で詳細に鏡検すると、辺縁部の腫瘍実質は多角型を呈し、多数の分裂像を認めるなど旺盛な発育態度を示していたが、中心部にいくにしたがい自然変性壊死の過程が観察された。また、腫瘍の表皮側では、腫瘍組織は薄層であり、壊死部がそのほとんどを占め、しかも、その部の腫瘍細胞には一部変性所見も認められた。これに反して、筋肉側では、日数の経過にもかかわらず、腫瘍組織は常に厚層を保ち、その組織像も特に変るところはなかった (Figs. 8~11)。これらのことからわかるように VX2 Carcinoma では、今井⁴²⁾ の指摘するごとく部位により、腫瘍細胞形態や腫瘍層の厚さなどが異なり、組織学的に放射線治療効果を検討するにあたっては、放射線照射による変化のみ顕現された部を追求する必要がある。したがって、自然変性壊死への過程がみられない腫瘍辺縁部で、しかも、筋肉側を主な検索対象とした。

さて、各非照射実験群の腫瘍成長を比較してみると、まず、B, C群は、A群と比してある程度、成長は抑制され、5-Fu や BUdR+5-Fu による若干の制癌性のあることがうかがわれたが、腫瘍自体は縮小せず依然として旺盛な発育を続け、その制癌性は治療効果とは結び着かず、とるにたらないものであったといえる。

次に放射線 300 rad/day (T.D. 1500 rad) 照射をおこなったD, E, F群については、前二者は初期においてかなり抑制されたが、徐々に増大傾向を示し治癒に至らなかった。これに反して、後者は同じ線量にもかかわらず照射後21日前後になると計測不能なほど縮小し、組織学的にも生存腫瘍細胞はみられず、壊死に陥り治癒状態として認められ、D, E群と異なる結果を示していた。そこで、F群における治癒過程について検討を加えてみることにする。

F群の照射後1日目では、腫瘍細胞の細胞体、核ともに著明な膨化をきたし、3日目になると、さらに膨化が

著しく、各所に腫瘍細胞の融解、消失などの欠落像が観察され、7日、14日目では、変性腫瘍細胞が腫瘍辺縁部に小集団をなして、21日目では、生存腫瘍細胞は全くみられず、腫瘍細胞の壊死骸物が認められるのみであった。

本腫瘍細胞は放射線照射により著明な変化を受けたわけであるが、その変化過程については、従来から詳しい報告がある。大星ら(1967)⁴³⁾は、人癌あるいは実験腫瘍における一連の報告^{44)~46)}の中で、照射された腫瘍細胞は、核、細胞質の著しい膨化や核の凝集などの変性所見を呈し、やがてそれらは融解消失して治癒に至ることを挙げ、人癌あるいは実験腫瘍でも、その治癒過程の変らない事を述べている。本実験群でもこの大星と全く同様な腫瘍細胞の変性壊死への過程、即ち、腫瘍治癒過程が認められ、しかもBUdR使用によると思われる特異な組織像も観察されず、BUdRを臨床に応用した場合にも同様な過程を経て治癒すると考えられる。

次に治癒に至らなかった、D、E群について検討を加えてみる。D群の照射後1日目は、F群の1日目と同様な変性所見を呈し、放射線照射によって腫瘍細胞は障害を受けたが、3日目になると、腫瘍はほとんど変性所見の認められない腫瘍細胞からなり、すでに放射線障害からの回復が起こっていたことを示していた。7日目になると、腫瘍の大部分はA群と変るところのない腫瘍細胞で占められていて、特に多数の分裂細胞の出現が目された。

放射線照射後の多数の分裂細胞の出現に関して、一般的には細胞分裂の遅延効果の現われとされ、泉(1956)⁴⁷⁾、岡部(1968)⁴⁸⁾は、「核分裂以前にあったものが、一時的な生物学的反応として放射線照射で静止核へ移行し一定期間分裂細胞の減少が起こり、障害の回復につれて代償的と思われる分裂細胞の増加が現われる」と述べている。著者の例でもD群の3日目で、すでに放射線障害からの回復が認められており、多数の細胞分裂像が観察された7日例は細胞分裂遅延効果の現われを示すと思われる。そして、14日、21日目になると腫瘍はさらに増大し、A群の組織像と変らないようになった。したがって本実験で行なった300 rad/day (T.D. 1500 rad) 単独照射は VX2 Carcinoma に対しては治癒に至らない線量であることがわかる。ちなみに、分割照射より効果が強いとされる1500 rad 1回照射を、同じ VX2 Carcinoma に行なった森下(1968)⁴⁹⁾は、一時縮小傾向を示した後、10日目頃から再び増大したと述べ、1500 rad 照射でも治癒には至らなかったことをあげている。

つづいて、E群は、肉眼的にはD群との間にわずかの差しか認められなかったが、組織学的に観察すると3日、7日目は著しい差異を示していた。それはE群の3日、7日目において、D群で観察された放射線障害からの回復をうかがわせるような像や、多数の分裂細胞の出現もなく、1日目よりさらに強い退行性変化を示していたことである。

ここで用いた5-Fuは、1956年 Duschinsky⁷⁾により合成された制癌剤で、その後、放射線と併用すると著明な増感効果が認められ^{8)~11)}、現在、放射線増感剤として臨床で多く使用されている薬剤である。その作用機序としては、細胞の放射線照射による障害から回復を阻止することであるといわれ、本教室の梶山ら(1969)⁵⁰⁾も、K.B. 細胞において相乗効果を認めている。このように5-Fuは、放射線増感効果のあることは明らかであり、その作用機序と相俟って、E群の3日、7日目でみられた強い退行性変化は5-Fuの明らかな増感効果の現われと考えられる。

しかし、14日、21日目になるとA群と変ることのない腫瘍細胞が出現し、腫瘍も徐々に増大傾向を示し、治癒には至らなかった。これは5-Fu 5 mg/kg/day 動注と300 rad/day (T.D. 1500 rad) 照射の5日間治療では、増感効果の不十分であることを現わしている。

なお、5-Fuの投与量については、薬剤の副作用から限界がある。副作用の主なものとして、臨床では下痢、食欲不振、悪心などの消化器障害症状が指摘され^{51)~53)}、その他造血機能の低下もあげている。動物実験では、石山ら(1967)⁵⁴⁾は、腸濃度は他臓器に比べ減少速度が緩徐であると述べ、Urano, et al. (1970)⁵⁵⁾は、5~9日目で死亡したマウスの症状は出血性の下痢で intestinal death を意味すると言及している。本実験でも、家兎に5 mg/kg/day 以上与えると、食欲不振、体重の減少、高度の下痢などを起こし、遂には死に至った。したがって、本実験にて投与した5 mg/kg/day は家兎に対しての5日間動注に絶え得る限界量であった。

次に、放射線照射後にみられた胞巣間結合織、あるいは被膜における細胞浸潤や結合織線維の増殖について考察したい。

本実験においては、好酸球、リンパ球、プラスマ細胞、あるいは組織球などの浸潤を認め、それらを一括するとTable 7に示すとおりである。これらの浸潤細胞の中で特に興味を引いたのは、腫瘍細胞の消長に伴う好酸球の動向であった。放射線照射後、該細胞は破壊像を呈し、その残骸を各所に認めたが、腫瘍細胞の再増殖が起

Table 7 Extent of Infiltration on Experimental Group.

Gr- oup	Days	Eosino- philic leuco- cytes	Lympho- cytes	Plasma cells	Histyo- cytes	Foreign body giant cells
A		+++	+	+	-	-
D	1	-	+	-	-	-
	3	+	+	-	+	-
	7	+	+	+	+	-
	14	++	+	+	-	-
	21	+++	+	+	-	-
E	1	-	+	-	-	-
	3	-	++	+	-	-
	7	-	+++	+++	+	-
	14	+	+	++	+	-
	21	++	+	+	-	-
F	1	-	+	-	+	-
	3	+	++	+	++	-
	7	-	+++	++	+	+
	14	-	+++	+++	+++	++
	21	-	++	++	+++	+++

すると、照射前と同様の浸潤像を示した。これに対し、腫瘍縮小をみたF群では、該細胞は破壊されたままにとどまり、治癒して生存腫瘍細胞がみられない状態でも、その浸潤を認めなかった。

人癌における好酸球の浸潤については多くの研究者が挙げている。その意義について立石 (1930)⁵⁶⁾ は、癌破壊作用に重要な役割をなすもので、その出現は癌の破壊退行期に極度に達し、再発現象をみる頃には著しく減少すると報告している。Gill (1944)⁵⁷⁾、大谷ら (1944)⁵⁸⁾ は、癌悪性度と反比例し、予後良好としている。また、Pavlovsky and Widakowich (1926)⁵⁹⁾、Alyakritskiy (1927)⁶⁰⁾ は、癌に対しての防禦反応であると述べている。したがって、該細胞は癌の破壊、防禦の役割をなしていると一般に考えられている。しかし、本動物実験での好酸球は、立石の報告とは異なり、腫瘍細胞の破壊時においては出現をみず、腫瘍再増殖時に浸潤が認められた。このことから、該細胞は、癌に対する破壊、防禦の役割をはたしているとは、直ちには考え難いように思われる。しかし、本腫瘍が移植腫瘍であることも考慮する必要がある。つまり、VX2 Carcinoma においては、該細胞は常在成分のようであり、大島 (1951)⁶¹⁾ は、家鶏移植腫瘍において、該細胞は常にみられる

と記載している。また、Biggart (1932)⁶²⁾ も、動物実験で、モルモットに Protein や Pepton の反復投与で、該細胞の局所出現を認めている。これらの所見からすれば、VX2 Carcinoma は移植腫瘍であり、その移植抗原が好酸球の浸潤を招来したとも考えられる。いずれにせよ、これらの適否については、今後いっそうの研究が必要と思われる。

さて、腫瘍組織における、リンパ球やプラズマ細胞の浸潤については、腫瘍の間質反応として、多くの研究者は抗腫瘍反応の組織学的表現と解釈している。即ち、Moore and Foote (1949)⁶³⁾、今井ら (1950, 1951)^{64, 65)}、卜部ら (1962)⁶⁶⁾ は、腫瘍細胞に対して起る生体反応であり、腫瘍細胞の増殖は阻止されると述べ、大星ら (1967)⁴³⁾、卜部 (1968)⁶⁷⁾ は、リンパ球は担癌宿主における腫瘍に対する自己防衛機能の一つとして免疫に関与していると言及している。また、太田 (1930)⁶⁸⁾、Black, et al. (1954)⁶⁹⁾、藤森ら (1967)⁷⁰⁾ は、リンパ球、プラズマ細胞の浸潤は予後良好とみなしている。

本例では、該細胞は、ほとんど常にみられたが、腫瘍細胞の障害の最も激しい時期に一過性に著明な浸潤を示し、しかも、変性腫瘍細胞周囲に特に集簇して認められた。これらの所見は、以上の見解を考慮すれば、腫瘍細胞の破壊の一助をなしていると思われる。

また、組織球は、Table 7 に示すように、F群で腫瘍細胞が変性し壊死に陥る経過にしたがって出現し、殊に、壊死した腫瘍細胞が直接結合織に露出した部では、それを取り巻くように、泡沫状を呈した同細胞の強い集簇がみられた。さらに、壊死物のみを残して治癒したF群の21日目においては、組織球と同系とされる多数の異物巨細胞の出現があり、壊死物の貪食像も観察された。これらのことから、組織球や巨細胞は、壊死に陥った腫瘍細胞の処理に作用していると解釈される。同様の所見は、武内ら (1958)⁷¹⁾、や小島 (1959)⁷²⁾ もあげ、やはり崩壊した腫瘍細胞の清掃機転と理解している。

つづいて、結合織線維の増殖について述べると、D、E群では特に目立つものは観察されなかったが、治癒したF群には著しい増殖が認められた。即ち、鍍銀染色標本で観察すると、F群の照射後7日目では被膜より腫瘍細胞に向かう好銀線維の増殖が観察された。この部は遊走細胞の浸潤が強く、毛細血管の新生も多くみられ明らかに肉芽組織の形成が認められた。さらに生存腫瘍細胞が少なくなっているF群の14日目では、肉芽組織層は厚くなり、全く腫瘍細胞の認められない21日目では、肉芽組織はやや薄層となり、かわって膠原線維性被膜が厚

層化していた。このような所見は従来からいわれている、いわゆる放射線瘢痕化とみなされる像と思われる。

線維の増殖に関して、Cramer (1932)⁷³⁾ は腫瘍細胞に先だって照射による結合組織の増殖が原発性に起こり、それが癌組織内に侵入、増殖して腫瘍の治癒に大きな役割を果たすと述べている。しかし、著者の所見では、変性腫瘍細胞のまわりには前記したように組織球の集簇が最初にみられ、そこには線維成分は認められなかった。また、腫瘍細胞間にも線維は存在しなかったため、この結合組織線維の増殖は、他の多くの研究者によって報告^{74)~77)} されているように腫瘍実質が破壊され、その壊死物の吸収部を補填するために起こった二次的現象と考えられる。移植腫瘍について研究した Hackmann (1950)⁷⁸⁾ は、治癒にさいし、まず、腫瘍実質の退行性変化が起こりこれに引き続き吸収、線維化の過程が行なわれると述べ、著者と同様の見解を取っている。ところで、治癒に向かうにしたがって肉眼的にも腫瘍は縮小していたが、これは、今井ら (1948)⁷⁹⁾ の「腫瘍細胞が破壊、吸収され同時に機械的にも狭窄される。」という以外に、肉芽組織の線維化による収縮も加わっていると思われる。

以上の事から、F群は計測不能なほど縮小し、腫瘍細胞の壊死——吸収——肉芽組織化——線維化、という過程をたどって治癒することがわかり、肉眼的にも、組織学的にも、一致した結果が得られた。このようにF群は治癒したのであるが、このBUdRは、緒言でも述べたように thymidine と酷似しているもので、thymidine と競合して核酸に取り込まれた細胞については、Djordjevic and Szybalski (1960)¹²⁾、Kaplan, et al. (1926)¹³⁾ らの *in vitro* の研究で、放射線照射に対して感受性を増すことが証明されている。BUdR は濃度が高ければ、それだけ多く取り込まれるのだが⁸⁰⁾、臨床においては副作用を考慮に入れ、適量で効果的な取り込みの工夫が必要とされている。すでに、脳腫瘍領域では、BUdR の核酸への取り込みを容易にするため、特に thymidine を抑制する Antimetabolite の併用を試みている^{81~83)}。しかし、Antimetabolite を多量に併用すると、細胞分裂さえ押さえ、ひいては BUdR の核酸への取り込みをも抑制する⁸⁴⁾ といわれ、その量はできるだけ微量が条件とされている。したがって、本実験でのF群に併用した Antimetabolite としての 5-Fu は、家兎が5日間動注に絶え得る最大量の1/10量、即ち、0.5 mg/kg/day としたのである。よってF群は、BUdR 50 mg/kg/day と 5-Fu 0.5mg/kg/day の局所動注と、300 rad/day (T.D. 1500 rad) 照射で、治癒という結

果が得られたものである。

それによって、(1) 非照射のC群においてはほとんど制癌効果を認めなかったこと、(2) D、E群では、同じ線量にて治癒に至らなかったこと、の2点から、扁平上皮癌に類似している VX2 Carcinoma に対して、BUdR の放射線増感作用のあることが確認されたといえる。したがって、このBUdRは口腔悪性腫瘍に対する臨床応用においても有効性が期待されるものと思う。

V 結 論

放射線増感剤としての 5-Fu と BUdR の効果を肉眼的、組織学的に比較検討するため、家兎下腿皮下に移植された実験固型腫瘍 (VX2 Carcinoma) 総計122例について実験を試みた。実験群と対照群は下記の6群に分けて行なった。

- A：無処置群
- B：非照射 5-Fu 動注群
- C：非照射 BUdR + Antimetabolite 動注群
- D：放射線照射群
- E：5-Fu 動注、放射線併用群
- F：BUdR + Antimetabolite 動注、放射線併用群

薬剤の投与量は予備的実験データから 5-Fu は 5 mg/kg/day、BUdR は 50 mg/kg/day とした。照射量はすべて 300 rad/day と定めた。なお、Antimetabolite としては 5-Fu を使用し、その量は 5-Fu 動注の1/10とした。薬剤の投与と放射線照射は連日5日間行なったものである。得られた結果は次のように要約される。

1. 300 rad/day (T.D. 1500 rad) 分割照射では、組織学的に観察するとすでに照射後3日目より放射線障害からの回復が認められ、治癒に至らない線量であった。
2. 非照射の薬剤動注群では、5-Fu や BUdR + Antimetabolite による若干の制癌性がみられたがともに腫瘍自体は縮小せず、その制癌作用は治療効果と結び着かなかった。
3. 5-Fu 動注、放射線併用群は、肉眼的には放射線照射群との間にわずかの差しか認められなかったが、組織学的に観察すると照射後3日、7日目においても腫瘍細胞の強い退行性変化を残し、5-Fu による増感効果が現われていた。しかし、腫瘍は縮小しなかった。
4. BUdR + Antimetabolite 動注、放射線併用群は、他の実験群と異なり腫瘍は3日目より著しく縮小がみられ、7日、14日目では腫瘍の大部分は壊死に陥り残存の腫瘍細胞は、退行性変化していた。また、照射後

21日目では生存腫瘍細胞は全くみられず腫瘍細胞の壊死残骸物のみで、肉眼的にも組織学的にもよく一致した結果が得られた。その治癒に至る過程は腫瘍細胞の退行性変化——壊死——吸収——肉芽組織化——線維化であった。

5. 著明な放射線増感作用を持つBUdRは、扁平上皮癌の最も多い口腔悪性腫瘍に対する臨床応用においても有効性が期待されるものと思う。

稿を終るに臨み、本研究を命じられ、御指導、御校閲を賜った恩師池尻 茂教授に謹しんで、敬意と感謝の意を捧げます。また御懇篤なる御助言、御校閲を賜った島村昭辰教授（口腔組織学教室）に深甚なる謝意を表します。さらに常に種々御助言を戴いた佐藤信正教授、大庭 健助教授、（歯科放射線学教室）、ならびに藤英俊講師（口腔組織学教室）に謹しんで感謝の意を表します。また日夜をとわず適切なる御教示、御指導を戴いた本教室大野彰彦博士に衷心よりの謝意を捧げ、あわせて、本研究に種々の御協力戴いた本学第二口腔外科学諸先生に深く感謝の意を表します。

引 用 文 献

1. 森田皓三：放射線と薬剤との併用療法について，臨放 19：329—337，1974，
2. Bagshaw, M. A. : Possible role of potentiators in radiation therapy, Am. J. Roentgenol. 85 : 822—833, 1961.
3. Fletcher, G. H., et al. : Clinical method of testing radiation-sensitizing agents in squamous cell carcinoma, Cancer 16 : 355—363, 1963.
4. Hulka, J. F. and H. F. Bisel : Combined intra-arterial chemotherapy and radiation treatment for advanced cervical carcinoma, Am. J. Obstet. Gynecol. 91 : 486—490, 1965.
5. Shigematsu, Y., et al. : Recent trials in the treatment of maxillary sinus carcinoma, with special reference to the chemical potentiation of radiation therapy, Acta Otolaryng. 71 : 63—70, 1971.
6. Gollin, F. F., et al. : Combined therapy in advanced head and neck cancer : A randomized study, Am. J. Roentgenol. 114 : 83—88, 1972.
7. Dushinsky, R. The synthesis of 5-Fluoropyrimidines, J. Am. Chem. Soc. 79 : 4559—4560, 1957.
8. Heidelberger, C., et al. : Fluorinated pyrimidines, a new class of tumor-inhibitory compounds, Nature 179 : 663—666, 1957.
9. Foye, L. V., et al. : The potentiation of radiation effects with 5-Fluorouracil, Can. Chem. Rep. 6 : 12—15, 1960.
10. Gollin, F. F., et al. : Combined chemotherapy and irradiation in inoperable bronchogenic carcinoma, Cancer 15 : 1209—1217, 1962.
11. Vermund, H. and F. F. Gollin : Mechanisms of action of radiotherapy and chemotherapeutic adjuvants, Cancer 21 : 58—76, 1968.
12. Djordjevic, B. and W. Szybalski : Genetics of human cell lines III. Incorporation of 5-Bromo- and 5-Iododeoxyuridine into the Deoxyribonucleic acid of human cells and its effect on radiation, J. Exp. Med. 112 : 509—531, 1960.
13. Kaplan, H. S. et al. : Effect of halogenated pyrimidines on radiosensitivity of E. coli, Radiat. Res. 16 : 98—113, 1962.
14. Delhas, N., et al. : Radiosensitization of a mammalian cell line with 5-Bromodeoxyuridine, Radiat. Res. 17 : 479—491, 1962.
15. Mohler, W. C. and M. M. Elkind : Radiation response of mammalian cells grown in culture. III. Modification of X-ray survival of chinese hamster cells by 5-Bromodeoxyuridine, Exp. Cell Res. 30 : 481—491, 1963.
16. Aoyama, T., et al. : Effect of halogenated pyrimidines on radiosensitivity of mouse strain L cells and their radioresistant variant, J. Radiat. Res. 5 : 39—48, 1964.
17. Hutchinson, F. : Radiosensitization of pneumococcus cells and deoxyribonucleic acid to ultraviolet light and X-rays by incorporated 5-Bromodeoxyuridine. Biochim.

- Biophys. Acta 91 : 527—531, 1964.
18. Humphrey, R. M. and W. C. Dewey : Radiosensitivity of normal and 5-Bromodeoxyuridine treated mammalian cells during different phases of the cell cycle, *Exp. Cell Res.* 39 : 483—495, 1965.
 19. Goffinet, D. R., et al. : Prolonged carotid arterial radiosensitizer infusion and radiation therapy of mouse gliomas, *Am. J. Roentgenol.* 114 : 7—15, 1972.
 20. 田中敬正・吐師正知：ピリミジン誘導体による放射線増感, *日医放* 23 : 1045—1052, 1963.
 21. 鎌数清磨 : 移植腫瘍に対する放射線と Pyrimidine-analogue の併用効果について, *昭和医学誌* 30 : 795—807, 1970.
 22. Berry, R. J. and J. R. Andrews : Modification of the radiation effect on the reproductive capacity of tumor cells in vivo with pharmacological agents, *Radiat. Res.* 16 : 84—88, 1962.
 23. 小林忠之・川路尚徳・荒川 陸 : 5-Bromo-2'-deoxyuridine と Cobalt 60 照射併用の動物腫瘍に対する効果, *武田研究所年報* 28 : 106—119, 1969.
 24. 伊藤洋平 : 実験腫瘍学 554—557 朝倉書店 東京 1966.
 25. 安藤龍男 : 上顎洞癌の増殖態度に関する研究, *九州歯学誌* 25 : 183—203, 1971.
 26. Bagshaw, M. A. : Approaches for combined radiation and chemotherapy, *Laval Medical* 34 : 124—133, 1963.
 27. 永野 勉 : 腫瘍の大きさと X 線照射効果との関係について, *日医放* 20 : 749—761, 1960.
 28. 山田松男 : レ線照射の吉田肉腫に及ぼす影響, *和歌山医学* 2 : 5—24, 1951.
 29. 佐藤靖雄 : 放射線科とのチームワークによる頭頸部悪性腫瘍の療法について, *耳鼻と臨床* 19 : 259—348, 1973.
 30. 森田 守・佐藤靖雄・高橋広臣・他 : 喉頭癌の放射線療法——初治療として根治照射を行った 239 例の検討——, *癌の臨床* 21 : 373—380, 1975.
 31. Bogardus, C. R. : Medical radiation biology, 128—159, W. B. Saunders Co., Philadelphia 1973.
 32. Gray, L. H., et al. : The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy, *Br. J. Radiol.* 26 : 638—648, 1953.
 33. Thomlinson, R. H. and L. H. Gray : The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy, *Brit. J. Cancer* 9 : 539—549, 1955.
 34. Rubin, P. and G. Casarett : Microcirculation of tumors. Part I : Anatomy, function, and necrosis. *Clin Radiol* 17 : 220—229, 1966.
 35. Rubin, P. and G. Casarett : Microcirculation of tumors. Part II : The supervascularized state of irradiated regressing tumors, *Clin. Radiol.* 17 : 346—355, 1966.
 36. Gump, F. E. and R. L. White : Determination of regional tumor blood flow by Krypton-85, *Cancer* 21 : 871—875, 1968.
 37. 島崎省三 : 腫瘍の微細血管におよぼす放射線の影響, *京府医大誌* 78 : 746—760, 1969.
 38. Song, C. W. and S. H. Levitt : Effect of X irradiation on vascularity of normal tissues and experimental tumor, *Radiology* 94 : 445—447, 1970.
 39. Song, C. W. and S. H. Levitt : Vascular changes in Walker 256 carcinoma of rats following X irradiation, *Radiology* 100 : 397—407, 1971.
 40. Kallman, R. F., et al. : Blood flow in irradiated mouse sarcoma as determined by the clearance of Xenon-133, *Cancer Res.* 32 : 483—490, 1972.
 41. Tanaka, Y. : Fraction size in radiobiology and radiotherapy, 13—26 Igaku shoin LTD., Tokyo, 1973.
 42. 今井 環 : 人体癌腫発育状況の形態学的考察, *福岡医学誌* 45 : 72—102, 1954.
 43. 大星章一・下里幸雄・板倉克明・他 : 癌放射線療法の病理. (1) 癌組織の治癒過程の組織学的追跡, *医学のあゆみ*. 61 : 618—625, 665—671, 1967.
 44. 大星章一・下里幸雄・板倉克明・他 : 癌放射線療法の病理. (2) 癌組織の治癒過程に出現するリンパ

- 球様細胞反応の免疫学的意義, 医学のあゆみ 61 : 725—730, 1967.
45. 大星章一 : 放射線による癌の治療機転——とくに感受性と治癒可能性を左右する因子について——癌の臨床 13 : 600—605, 1967.
 46. 大里章一・板倉克明 : 治療の生物学的基礎, tumor—Host—Relation ship. 癌の臨床別冊, 癌放射線療法 17—21, 医歯薬, 東京 1969.
 47. 泉 将 : 吉田肉腫に及ぼすレ線の影響 第2報, 分裂細胞の消長, 日医放 15 : 1145—1156, 1956.
 48. 岡部元昭 : 被照射腫瘍細胞の核分裂とサイミゲンとりこみについて, 昭和医学誌 28 : 391—397, 1968.
 49. 森下正明 : X線照射の実験腫瘍におよぼす影響に関する研究, 阪大歯誌 13 : 139—149, 1968.
 50. 梶山 稔・古賀久保・宮原弘次・他 : 培養細胞によるX線・制癌剤の併用効果についての検討 (第1報)——5-Fluorouracil, Mitomycin C について——, 九州歯学誌 23 : 76—85, 1969.
 51. Hall, T. C., et al. : Time and vehicle studies of a safe and effective method for administration of 5-Fluorouracil, Cancer 19 : 1008—1012, 1966.
 52. Moertel, C. G., et al. : A controlled comparison of 5-Fluoro-2'-deoxyuridine therapy administered by rapid intravenous injection and by continuous intravenous infusion, Cancer Res. 27 : 549—552, 1967.
 53. Moertel, C. G., et al. : A Comparison of 5-Fluorouracil administered by slow infusion and rapid injection, Cancer Res. 32 : 2717—2719, 1972.
 54. 石山俊次・坂部 孝・潮沙都也 : 5-Fluorouracil とその制癌効果, 癌の臨床 13 : 139—150, 1967.
 55. Urano, M., et al. : Mouse survival time after single administration 5-Fluorouracil, Gann. 61 : 291—294, 1970.
 56. 立石弥七郎 : 硬放射線ニヨル子宮頸部癌ノ変化, 殊ニ間質組織ノ変化及ビ其ノ意義ニ就テ, 日婦会誌 25 : 158—178, 1930.
 57. Gill, A. J. : Local eosinophilia in malignant neoplasms, J. Lab. Clin. Med. 29 : 820—824, 1944.
 58. 大谷 洵・金光順煥 : 扁平上皮細胞癌の組織学的悪性度に就て, 癌 38 : 152—173, 1944.
 59. Pavlovsky, A. J. and V. Widakowich : Local eosinophilia in cancer, J. A. M. A. 87 : 981, 1926.
 60. Alyakritskiy, V. V. : Tissue eosinophilia in case of tumors, J. A. M. A. 88 : 1690, 1927.
 61. 大島福造 : 家鶏肉腫の病理, 日病会誌 40 : 13—21, 1951.
 62. Biggart, J. H. : Some observations on the eosinophle cell, J. Pathol. 35 : 799—816, 1932.
 63. Moore, O. S. and F. W. Foote : The relatively favorable prognosis of medullary carcinoma of the breast, Cancer 2 : 635—642, 1949.
 64. 今井 環・田中健蔵 : 胃癌の発育と所謂間質反応との関係, 癌 41 : 70—72, 1950.
 65. 今井 環・田中健蔵 : 癌腫の間質における炎症性反応 (間質反応) について, 日病会誌 40 : 150—151, 1951.
 66. 卜部美代志・水上哲次・山本恵一・他 : 胃癌の間質反応と手術成績, 臨外 17 : 1115—1126, 1962.
 67. 卜部美代志 : 担癌宿主の抗腫瘍性反応. 臨外 23 : 730—744, 1968.
 68. 太田重治 : 人体癌腫ノ組織性反応ニ関スル研究, 慶応医学 10 : 327—438, 1930.
 69. Black, M. M., et al. : Microscopic structure of gastric carcinomas and their regional lymph nodes in relation to survival, Surg. Gynecol. Obstet. 98 : 725—734. 1954.
 70. 藤森正雄・泉雄 勝・川井忠和・他 : 乳癌組織の間質反応と予後との関連, 癌の臨床 13 : 855—860, 1967.
 71. 武内忠男・神原 武 : 病理から見た抗癌剤の治療効果, 臨床と研究 35 : 421—429, 1958.
 72. 小島国次 : 悪性腫瘍の実質と間質との関係について, 第1編 癌腫の間質に出現する諸細胞とその意義, 第2編 悪性腫瘍の局所的治癒, 日病会誌 48 : 459—489, 1959.
 73. Cramer, W. : Experimental observations on the therapeutic action of radium, Scient Rep Invest Imp Cancer Research Fund.

- 10 : 95—123, 1932.
74. Eymmer, H. : Die gynäkologische Radiumbehandlung, Strahlentherapie 29 : 65—78, 1927.
75. 小島 修 : Co^{60} 照射療法による子宮頸癌の臨床的並びに組織学的研究, 日産婦誌 13 : 575—584, 1961.
76. 松浦役児 : テレコバルト照射による子宮頸癌の組織学的研究 (特に術前照射に於ける子宮頸部の変化について), 日産婦誌 18 : 1445—1454, 1966.
77. 山寄 亟 : 放射線照射による子宮頸癌の病理組織学的変化に関する研究, 久留米医学誌 35 : 1185—1208, 1972.
78. Hackmann, C. : Experimentelle Studien über Heilungsvorgänge bei bösartigen Geschwülsten, Zeitschrift für Krebsforschung 57 : 164—190, 1950.
79. 今井 環・黒岩 耕 : 癌組織壊死に関する 2・3 の所見, 癌 39 : 166—167, 1948.
80. Sano, K., et al. : Experimental and clinical studies of radiosensitizers in brain tumors, with special reference to BUdR-Antimetabolite continuous regional infusion-radiation therapy (BAR therapy), Neurol Med. Chir. 7 : 51—72, 1965.
81. 佐野圭司・星野孝夫・永井政勝・他 : 脳腫瘍に対する放射線増感物質——放射線療法の研究, 脳と神経 19 : 339—344, 1967.
82. 佐野圭司・星野孝夫 : 放射線感受性増強物質を用いた脳腫瘍の治療に関する研究, 日癌治誌 2 : 23—32, 1967.
83. 星野孝夫 : BAR 療法による悪性脳腫瘍の治療, 脳と神経 20 : 601—611, 1968.