

d(—)型 Amino-酸が却つて Tumor Ex で筋 Ex よりも容易く Transamination さるゝようである。それで Tumor には非旋光性の dl-Amino-酸があることを示唆しようである。

そこで Fr. Kögl (1939) は人間及び廿日鼠の癌腫蛋白を分析し其成分に dl-Amino-酸が全 Amino-酸量の 10% 含まれ、しかも glutaminic Acid では d(—)型が全量の 45% を占め Leucine, Lysin, Valin, Arginin 及び Oxyglutaminic acid の 5% が d(—)型であつたといふ。健康なるものゝ蛋白からは dl-型は少しも得られなかつたといふ。それで Kögl は正常細胞と癌細胞の蛋白は本質的に異つているといふ。

しかし米國の Graff, S. (1939) 及び英國の Boyland (1939) は 10種の Tumor 蛋白を分析し純粋な l(+) glutaminic Acid を分離したので Kögl の意見に反対し、White, J. (1939)

も之に同調して反対した。更に Chibnall, A. C. (1939) は癌腫の蛋白、牛の心臓及び家兎の筋肉からも少量の dl-glutaminic Acid を得たので、癌腫瘍の蛋白も正常の蛋白と何等異なるものでないと結論している。Pyridoxine (B₆) がかゝる Transamination に與かる Transaminase の助酵素として働くことは Schlenk, F. & Fischer, A. (1947) が豚の心臓に於いて glutaminic Acid 及び Aspartic-transaminase = Pyridoxal-phosphat が配合族をなしているのを認めて、白鼠が B₆ 欠乏症にかゝつてゐる時は其心臓、腎臓の Transaminase の作用が低下しているといふ。

従つて Vitamin B₆ が蛋白代謝に關係する以上、發癌の成因と見なしうべき體蛋白の變質に關係し、B₆ が發癌の間接因子たりうべきは考へらるべきことなり。

癌の放射治療とレ線生物作用

岡 山 醫 科 大 學
教 授 武 田 俊 光

(昭和 24 年 6 月 25 日岡山醫學會第 59 回總會特別講演要旨)

(1) 緒 言

レントゲン線が発見されたのは 1895 年であり、キュリー夫人によりラヂウムが発見されたのはそれより 3 年後の 1898 年であるから人類が疾病の治療に放射線を用ふる様になつたのは勿論それ以後の事で放射療法は僅か 50 年足らずの歴史しか持つていない。

放射療法は短時日の間に急速な進歩を遂げたため一般の人達の理解が伴わず殊に本邦では吾々の努力が足らぬせいもあるが癌に對する放射療法の價値は甚だ低く見られている。

然し佛蘭西や米國では皮膚癌、口唇癌、子宮癌等の放射療法は手術的療法と略同一%の治癒率を示すため手術に依るか放射療法を行ふかは患者の自由選擇に委されている有様である。

今日手術に見離された末期の癌患者に救助の手をさし延べ得るものは放射療法以外にはない。そこで本日は先づ癌に對するレントゲン治療の進歩を述べ次いで放射線は癌細胞に如何なる作用を及ぼして之が治癒を促すかを吾々の所で研究した結果より推定し申し上げ度いと思ふ。

(2) 癌レ線治療の變遷

癌にレ線治療を始めて試みたのは文献上では 1896 年 Gruppé が乳癌に、Despeignes が胃癌に照射したが勿論無効であつた。1903 年 Perthes はレ線は幼弱動物の上皮細胞の發育を停止させる作用がある所から思ひつき皮膚癌に極めて強力な照射を行つた。所が間もなく照射皮膚面に火傷を生じたが之が治癒すると共に癌も亦消失し且組織學的検査も癌巢の全くの消失を見たと報告している。

癌が手術以外の方法で治癒したのは之が初めてである。そこで獨、墺、佛の醫學者達は諸種の癌にレントゲン照射を試みたが皮膚癌以外は全く無効で人人をいたく失望させた。之はレ線装置が強力でないため身體内部にある癌に充分のレ線量を與へ得ないためであると解つた。

「若し強力なレ線装置が與へられたならば總ての癌は皮膚癌と同様忽ち治る」と當時の人人は單純に信じていた。然し之の考へがレ線深部治療装置の出現を促したのは勿論である。之の時代を癌治療の第 1 期と云ひ得る。

1918 年世界一次大戰終了の直後社會混亂の未だ治らぬ戰敗國獨乙に於て眞先きに世界の醫學者待望の高壓深部治療装置が誕生した。Dessauer 教授はレ線装置の主變壓器を階段狀に組み合わせ二次電壓を次第に上昇させ最終段で 20 萬ボルト發生する装置を Veifa 會社より Intensiv, Reformapparat と命名し發賣させた。敗戦日本が終戦から 4 年を過ぎた今日でも尙復興を見ない状態から考へ之の事だけでも眞に驚嘆すべき事だと思ふ。

茲で癌のレントゲン治療は第 2 期に進んだと云ひ得る。

中期で最も輝かしい成績を挙げたのは婦人科的の癌で子宮癌は一部の婦人科醫から「メスは放射線により驅逐された」と迄云われる様になつた。

然し他の癌所謂外科的の癌や内科的癌は深達力の強い之のレ線に對しても全く期待された効果は擧らないで遂に Steintal は「レ線装置が益々完成すると共に注目すべき事實が現わ

れた。即ち放射量が強大なればなる程、装置が強力に作用すればする程癌治療の結果は却つて不良になつた」と嘆聲を洩す迄に到つた。

癌の放射治療は初期の人人が考へていた様な癌細胞がレ線により直接破壊されるから治癒すると簡短に決定し得ない事が期待を裏切られた人人により漸く氣づかれた。然しレ線治療の根本であるレ線生物作用は極めて複雑で之の事實を如何に説明していかは今日でも尙判明しない。

1928 年第 2 回國際放射線醫學會で佛蘭西より出席した Coutard は癌照射に遷延分割照射法を用ひ喉頭癌に著しい好結果を得たと發表した。之を一般にクター氏照射法と呼んでゐる。Coutard は癌照射の行きつまりを打開せんとして次の事に思ひ到つた。舌癌はレ線照射には無効であるがラヂウム照射は確實に奏効する。然しレ線もラヂウムγ線も波長の差異はあるが共に電磁波線の一種である。兩者間の著しい相違は用法の上にある。即ちレ線照射の場合はせいぜい 1 時間以内に全量(皮膚耐線量)を與へるがラヂウムは 1~2 日而も晝夜間斷なく照射し全量を與へる、そこでレ線の強さを弱め長時間(遷延照射)かゝつて而も之を分割し(分割照射)長期間照射する事を考へた。

1922 年 Coutard は Regaud の指導の下で手術不能の喉頭癌患者 6 例を之の方法で照射した、所が 16 年後の 1938 年に尙 3 例は再發なく 50% の治癒率を得ている。クター氏照射法は行きつまつた第 2 期に希望の光を與へたもので之により外科的癌の治療成績は著しい向上を示した。然し癌の存在が直接に見へない胃癌、肝臓癌等の所謂内科的癌の放射治療は尙無効である。

クター照射法以來レ線のラヂウム化が各國で叫ばれる様になつた。物理學的には兩者間には波長の差異がある。ラヂウムより發生するγ線の平均波長は 150 萬ボルト電子で今日吾々が使用している深部治療機より發生するレ線は最短波長でも 15 萬ボルト電子程度で

ある。γ線に近いレ線を発生すべく研究されているのが超高圧深部治療装置で米國では既に 2200 KV の二次電壓を発生する超高圧装置の出現が報ぜられた。

管球負荷電壓の上から云ふと第 3 期時代に今は進んだと云ひ得る。

然し癌の放射治療は單に装置の改良のみでは解決されぬ、それはレ線による癌治療は癌細胞が破壊されるからと簡単に考へられぬからである。即ち之のみが癌征服の唯一の道であると考へるのは甚だしい誤りで同時に放射線の生物的作用が究明されなければならぬ。

(3) 癌と放射線作用

被照射癌に就て組織學的の検索を行ふと結締織が強く増殖して癌索は狭小となり、所々結締織で分離され島狀に小數の癌細胞から成る小塊を形成し一方癌細胞には種々なる退行性變性が見られ間接核分裂像は全く見られない。そこで Perthes は癌に對するレ線作用は直接的作用であつて癌細胞がレ線に依り破壊され結締織増殖は二次的作用であると云ふ。所が動物の移植腫瘍の實驗的研究から見るとレ線は直接的に癌基質に作用し癌細胞の消失は二次的作用であると考へなければならぬ幾多の實驗的根據がある (Kok, Vorländer 其の他)。

動物移植腫瘍と人癌とを同一視できないとも云へるが Hesse は人體下顎に發生せる手術不能癌を照射し腫瘍消失後該部の穿刺液を同一患者の右上膊皮下に注射せし所 5 週後に注射部に小結節を生じ之は組織的検査に依り角化せる扁平上皮癌なるを知り驚いて手術的に除去したと報告している。之の實驗から考へても癌細胞がレ線により直接に破壊されるとは云へない。

之等未解決の問題が癌の放射治療を著しく遅らせている事は確かである。

茲で吾々は考へなければならぬ問題がある。

今日迄細胞に對するレ線生物作用は専らクロマチン染色法による細胞核の顯微鏡的形態

變化が目標とされていた、然し之は細胞變化の最終的段階であつて謂わば細胞がレ線により殺された場合だけ判明する検査法である。従つてレ線には只細胞を破壊する作用だけがあると今日迄信ぜられているのも實は之の検査法のみによりレ線生物作用を見るからである。従つて癌に對しても癌細胞を破壊させる事が唯一のレ線療法であるかの如く考へられ全身及び局所の健康組織障害を考慮する事なく専ら強力照射が行われた。

吾々は茲に大きな誤ちを犯している事に氣付かなければならぬ。

レ線生物作用は眞に特異なもので死滅した細胞に如何に大量のレ線を照射してもそこに物理的、化學的何れの變化も未だ證明されていない。之の事から考へてもレ線生物作用は細胞生命に攻撃點を有するもので細胞の生活現象の展開と共に現われてくると考へられる。

そこで先づ細胞機能の生化學的検査法によりレ線が細胞生理に如何なる作用を及ぼすかを研究すればレ線生物作用の根本を究める事ができて癌細胞に及ぼすレ線作用が自ら判明するであろうと考へた。

細胞機能の検査法としては本學病理學教室の濱崎教授の發見にかゝるケトエノール法及び Feulgen 呈色反應を採用した。

濱崎教授は KES (ケトエノール物質) とは細胞質の低分子のチモ核酸 (デソキシリボ核酸) を主成分とする物質であると云ふ、又 Feulgen 反應は Nucleo protein の分解により呈色性を變化するものである。従つてこの 2 つの検査法に依る時は細胞核内の核素から尿酸迄の Purin 體の生理的分解過程を追求し得るものでレ線が細胞核に作用する事は今日既に決定的の事である。

(4) レ線は細胞核の核酸代謝を抑制する

マウスに 200 γ 及び 600 γ 全身照射し各臓器細胞内の KEG (ケトエノール顆粒) の消長を見るに今迄定められていた放射感受性の細

胞順位を無視し又治療量の範囲内ではレ線に全く無影響であると云われていた、肝、心筋等の細胞も一様に照射後直ちに KEG の消失又は減少を見る(木村、佐藤)。

又 Feulgen 呈色反応も之と殆ど同一の現象を呈する(佐藤)。

細胞内の KEG の消失には次の3つの機轉が考へられる。

(1) 核酸代謝の停止。(2) 細胞透膜性の亢進。(3) KEG 自體のレ線による破壊。

然し細胞透膜性の亢進のため細胞内の KEG が速かに流失すると假定せば細胞外に多数の KEG を認めなければならぬ。之は辜丸固有膜内の細胞群に就て特に照射直後の標本を注意したが、かかる事は認めない。

又 KEG がレ線により破壊消失とすれば各細胞内の KEG はレ線量に比例し一様に減少しなければならぬ筈であるが之には不同がある。従つて細胞内のチモ核酸の消失は核の生理的機能がレ線により停止された結果と考ふべきである。

1947年 Brachet はレ線はリボ核酸(酵母核酸)がデオキシリボ核酸(胸腺核酸)に移る所を障害すると云ひ、Mitchell は照射された細胞核内には酵母核酸は増量するが胸腺核酸は増量しない、酵母核酸が胸腺核酸に移行すると云ふ説をそのまま取り入れるならばレ線照射により酵母核酸が胸腺核酸に移行しないから之が増量すると説明すべきであると云ふ。

又柴谷氏は氏の論文中で「放射線は核蛋白の高分子としての性質を變へるのでなく生体内で行われる核蛋白代謝過程に影響するものであろう」と云つてゐる。

木村及び佐藤は動物体内で實驗的に之を證明した最初のものであろうと思ふ。

(5) レ線の細胞核破壊と核麻痺作用

KEG の消失は細胞の種類により長期間のものゝ短時間で元に歸るものゝがある。木村は辜丸組織に就て之を更に追求した。

辜丸組織中には放射線に強く障害される精粗細胞と殆ど障害を受けぬ(クロマチン染色

で)精子、間質細胞、及びセルトリ細胞とがある。

マウス辜丸に400r照射して之等個々の細胞内の KEG の消長を見又一方標本をエオジン・ヘマトキシン染色により形態的變化を之と並行して觀察した。

然るに精粗細胞は照射後3時間より KEG は減少し6時間後には全く消失する、之の間胞核、胞體共にエオジン染色では變化を認めない。照射2日後より核の退行性變化を認め17日後には細胞體は全く消失する。20日後に新生せる細胞を認め之には小さな夥粒の眞正 KEG の出現を見る。

之に反し精子、間質細胞、セルトリ細胞は照射後3時間から9時間迄 KEG の消失又は減少を見るが、2日後には對稱と同様となり元に歸る、此の間クロマチン染色では胞體、胞核共に異常を認めない。

茲で次の結論が得られる。

レ線生物作用は今迄放射感受性の高いと云われていた細胞では核破壊を惹起するが、放射感受性の低い細胞では一過性の核機能の麻痺が起る。この核機能の麻痺は從來の検査では認め得なかつたものである。又核機能の刺戟的亢進作用も確認されたが茲では省略する。

(6) 核破壊物質の排泄

全身照射を行つた場合は多数の淋巴細胞等放射感受性の高い細胞核が破壊され之は腎臓を経て體外に排泄される事が考へられる。之を確定するため木村はマウスの腎臓部が直接レ線照射を受けぬ様にし(腎臓の機能麻痺を受けぬため)200r照射し之と非照射のものとを比較した。その結果は

1) 絲球内に對稱動物では認めない汞 KEG が小數極めて小さな夥粒として認められる。

2) 主管内にクローム KEG が融合性大型夥粒として照射後15分から6時間迄増量せるを認める。又對稱では主管内腔には認めないものが照射例では管腔内を埋める様に多量に存ずる。

以上の2点から血中のPurin體の増加が考へられ之は細胞核がレ線で破壊された結果と云ひ得る。之より先きは排泄尿で汞固定薬を用ひKESを定量し得る濱崎氏法があるがマウスでは尿酸が更にアラントイン迄分解され且之はKE反應を呈さないため之より先きの實驗は人體照射に移す事とした。

木村は悪性腫瘍の豫防的照射(照射部は正常組織)を行ふ患者の排泄尿中のKESを定量(1組4~5例の平均値)し身體各部に於て一定のレ線エネルギーに對する正常組織細胞の核破壊曲線を求めた。即ち照射前の尿中KESを規準とし、クター氏照射中の尿KESの増減を倍數指數とし照射日數と之とを坐標軸とする曲線を求めた。

然るに照射部位が淋巴組織を多量に含む従隔竇、上腹部等では上昇曲線(核破壊曲線)を畫くが頭部、四肢等では下降曲線(核麻痺曲線)を示し前者は核破壊の強い事を示すが後者では核機能の麻痺の強い事が動物實驗成績から推定される。

次に淋巴肉腫患者11例と子宮癌患者6例及び鎖骨窩、腋窩に表在性淋巴腺轉位を惹起せる乳癌患者5例を選びクター氏照射を行ひ尿中のKESの平均値を求めて前同様にして照射曲線を求めた。

之と同一場所の正常照射曲線とを重ねる時は病的細胞に對するレ線作用が覗られることとなる。

之により次の結果を得た。

1) 淋巴肉腫照射の場合は照射48時間後に3倍以上KESは増量し且照射中は常に著明な核破壊曲線の上昇を見る。之は急激な肉腫細胞核の破壊と見なければならぬ。

2) 癌腫では深在性の子宮癌は照射翌日より次第にKES減量し、且正常照射曲線より常に下位にあつて癌細胞核の破壊曲線は見ないで著明な核麻痺曲線を示す。

表在性の淋巴腺轉位癌では毎分レ線量大なるため照射後3~4日頃稍核破壊曲線を示すも淋巴肉腫の場合より遙かに低位で核麻痺曲線が著明である。即ち兩者とも正常照射曲線

より低く癌細胞核の麻痺を示す。

之等子宮癌、轉位癌、淋巴肉腫何れも臨床的には腫瘍の縮小等極めて良好な経過を示した例のみの集計である。

之の2つの事實から考へると淋巴肉腫はレ線により細胞核破壊が起り治癒するが、癌腫はクター氏照射法では細胞核破壊より癌細胞核の核酸代謝の麻痺的停止が治癒的機轉だと考へられる。

(7) 考 按

濱崎教授は且て癌組織中には大量のKEGを見る、伊坂氏は化學的に癌組織中にはPurin體が増量せる事を證明し又平本氏は子宮癌患者の尿中には癌進行度と比例しKESの増量せる事を發表している。近年の歐洲に於ける核酸研究者も皆一致し癌組織中には多量の核酸が認められ癌の發育に核酸(胸腺核酸)は重要な役割を果すものであると云ひ、細胞核内の胸腺核酸が缺乏すると有絲分裂が行われなくなる事は既に定説化している。

1938年Signaerは胸腺核酸は今迄考へられた如くTetranucleotideで代表される低分子の分質ではなく50~200萬分子量を有するPolynucleotideで蛋白や脂肪、炭水化物と等價の第4グルツペであるとさへ稱へ細胞生命維持に重要な要素であるとさへ云つてゐる。

癌細胞が照射を受け核酸代謝が停止されチモ核酸が缺乏する事は以上2つの實驗から推測される。少くとも淋巴肉腫の如く急激な核破壊が存しない事は被照射癌患者の尿所見より確實である。

従つて長期間癌細胞核の胸腺核酸が消失した場合は細胞核分裂が停止し増殖を見ない許りでなく、癌細胞自體と直接レ線による核破壊が行われなくとも榮養失調状態となりその中の生活力弱きものから遂次自滅する事が考へられる。

之の2つの機轉が放射線による癌治癒の主なる作用であると吾々は考へる。即ち癌に對する放射線作用は直接作用としては放射感受性の高いものに大量のレ線が作用した時核

破壊を惹起するが之は主なる作用ではない。大部分は癌細胞核の核酸代謝を停止(麻痺)させその結果細胞核分裂の停止及び細胞死が惹起され間接的に癌腫の消失が起るものと考へる。之は前に述べた如く1回大量照射よりクター氏照射法の如く分割少量照射の方が癌治療には遙かに有効である事から考へても首肯し得る。

癌細胞に対する放射線作用機轉を以上の如く考へると今迄の直接破壊的作用や間接的基質作用説では説明し得なかつた所がよく説明し得る如く思ふ。今その2,3を擧げて本講演を終る事とする。

1) クター氏照射法が1回全量照射法より勝れているのは長期間分割し照射する方が癌細胞の核機能麻痺を長期間持続させるに好都合である。

2) 淋巴肉腫はクター氏照射法により腫瘍は速かに消失する(核破壊), 然し癌腫は腫瘍の消失に1ヶ月以上の長期間を要する(核機能麻痺)。

3) 照射移植癌の非照射動物への移植可能

は照射癌の細胞核麻痺が取れると普通となるからである。

4) Handly は照射癌の多數を組織學的に詳細に検索し次の如く云つている。

「最も注目すべき事は癌組織の變化は照射後2~3週後に徐々に現われ、而も癌細胞の退行性現象は決して放射線に特有なものでなく、非照射癌にも之の所見は常に見られる、只照射されたものは、この變化が宏汎に且強度に現われているのみである………」

癌細胞核が照射のため機能麻痺から死滅の道程を辿るものと假定すれば Handly の不審も氷解されるであろう。

(8) 結 び

癌の放射治療の今後進むべき道は放射により癌細胞核の物質代謝機能を長期間抑制させる放射術式を研究すべきで、之が完成された暁は癌は放射療法により完全に制服されることと思ふ。

(圖表, 文献省略)