

腔塗抹細胞に及ぼす各種放射線の影響

Influences of various Kinds of Irradiations on Vaginal Smear Cells

京都府立医科大学産婦人科学教室（主任 沢崎千秋教授）

青 地 富 喜 子 Fukiko AOCHI

第I章 まえがき

婦人科領域のみならず，他科に於ても悪性腫瘍早期診断に利用され，しかもかなりの適中率を示している Papanicolaou 及び Traut の細胞學的診断法は，最近では應用範圍が更に擴大され，吾領域に於ては子宮癌根治手術後再發の早期診断，癌細胞の放射線性變化の態度による豫後判定等が考慮されるに至り，又私は先に抗癌剤投與時の子宮頸癌腔塗抹細胞所見を以て抗癌剤の投與基準及びその療法による豫後判定の一助となし得ることを報告した。

放射線による腔塗抹細胞所見に關しては，既に Ruth M. Graham の詳細な報告があり，本邦に於ても牧野，中村氏の發表がある．Graham 等は放射線療法後の塗抹診には相當困難があることを認め，20 日間に X 線 6,000r と 4 日間にラヂウム 2,000mgh 照射した患者からの標本について，正常細胞及び癌細胞の放射線性變化の経過を追求している．然しこれら X 線量はすべて皮膚表面量を求めており，その他 Co⁶⁰ 照射時の發表もあるが，やはり同様に皮膚表面量を基準にしている．しかしながら皮膚表面量を同量にしても癌病巣部に到達する線量は各個人に於て異なることは云うまでもないので，放射線による癌細胞の變化及びその豫後判定には表面量よりも深部量を目標とすべきであり，従つて腔塗抹細胞の放射線による變化が，豫後判定に役立たせることができるかどうかの検討も當然深部量と関連させて検討すべきである．依つて我が教室に於ては白木式深部病巣測定器の改良器を用い，深部病巣照準，及び深部線量を測定して居り，私はその経過中の腔塗抹細胞の變化を観察したので以下報告する．

第II章 實驗方法

第1節 實驗材料及びその採取方法

材料としては子宮頸癌の手術不能例及び手術後の再發例の腔内容を用いた．

材料採取には乾燥腔鏡を挿置し，綿球で清拭した後，子宮口及び腔壁を綿球で擦過し，附着した腔内容物をスライドグラスに塗抹した．

第2節 標本作製方法

被檢材料を塗抹したスライドグラスは乾燥することなく，たゞちに95%エチルアルコール・エーテル等分液で固定し，染色は Papanicolaou EA 36染色法の我々の変法によつた．

第3節 当教室に於ける放射線照射方法

X線深部照射法

装置はマツダ KXC 型，管球電流 25mA，二次電圧 200KV，濾過板 1.0mmCu + 0.5mmAl，皮膚焦点距離 40cm，照射野 10×10cm²，毎回 4 分，皮膚表面量毎回 426.4r，4～6 門照射，通常 1 週間間隔で，各門 3 回照射し，総深部量は人によつて異なるが大体 1,100～2,000r とした．

Co⁶⁰ 照射法

マツダ RIT 1 型，線源 Co⁶⁰ 100C，皮膚焦点距離 30cm，照射野 10×10cm²，毎回 15 分，皮膚表面量 237r，6 門照射，通常 1 週間間隔で各門 4 回照射，総深部量 2,000～2,500r とした．

ラヂウム照射法

1 回量 50mg，10 時間で，1 クール約 8,000mgh を標準とした．

X 線，Co⁶⁰ の深部病巣照準及び深部線量測定には白木式深部病巣測定器の沢崎，新見による改良器を用いる我教室独特の方法によつた（以下線量というのは深部線量の意味である）．

第III章 實驗成績

第1節 正常細胞の變化に就いて

更年期婦人の腔内容塗抹標本所見が、成熟婦人に比して変化が多いことは Papanicolaou その他によつて認められており、又廣汎子宮全剝術による卵巣除去の影響も軽視することはできない。本実験に使用した患者は手術不能例若しくは、手術後再発例であるから、特にこれらの点を考慮に入れて検討した。

重層扁平上皮各層細胞中最も早期に放射線性変化を示すのは、基底細胞及び深層細胞であり、表層各細胞はこれより遅れて変化が現れる。

細胞の変化：細胞に認められる変化としては細胞膨大及び変形である。うち最も著明な変化は細胞膨大であり、核及び細胞質共に原形の2～3倍に達する。この際に特異なことは核と細胞質の比率は不変で常に一定値を保つことである。又これら膨大細胞は、正常大細胞と混在し、その変化は必ずしも全細胞に及ばないし、又各層細胞の内、比較的表層細胞に多く認められる。

変形も放射線性変化の内重要な所見で、アメーバ形、或は不整形を呈し、更に強い変化として遂に細胞融解に至る。

細胞質の変化：空泡形成、不透明化、染色性低下、白血球貪食後の所見を呈する。空泡形成は細胞膨大と共に放射線性変化の最も著明な変化の一つであり、小空泡が数個或は大空泡が1個～数個出現し、時には巨大空泡が細胞質全域を占めて、核を邊緣に圧排する場合も見られる。これは各種細胞に一樣に認められる所見である。不透明化も多く認められる所見で、濁濁不透明部を、精細に観察すると細胞質は線維網状構造を呈している。

又一般に染色性の低下する傾向があり、細胞質は淡染する。その他、正常細胞に見られる所見として表層上部細胞及び表層下部細胞の多核白血球貪食がある。

核の変化：空泡形成、染色性変化、多核形成、核膨大、核変形崩壊、異常分裂の所見を呈する。

空泡形成は細胞質に於けるそれと同様に放射線性変化の重要な所見である。小空泡が核周邊部に数個認められることが多い。大空泡を形成することは稀である。一般に深層細胞に著明に現れ、又後述するが癌細胞に特に著明に認められる。染色性は淡染する場合が多く、深層細胞

に強く現われる。多核形成は1～2個或はそれ以上の多核が認められるが、個々の核は円形或は楕円形で殆ど同大であることが多い。これは表層細胞に多く認められる。核膨大は前述の如く細胞膨大に伴つて屢々現れる所見で、細胞質との比率は一定である。核変形としては核膜に凹凸を生じ、或は一部破壊されて変形する。これは深層細胞に多く見られる。

第2節 癌細胞の変化に就いて

細胞の変化：細胞膨大及び変形で、膨大は正常細胞程に著明ではない。変形は著明で細胞崩壊像まで認められる。

細胞質の変化：空泡形成、不透明化、染色性低下の所見は正常細胞と同様である。

核の変化：空泡形成、染色性変化、多核形成、核膨大、核変形崩壊、異常分裂等である。癌細胞には放射線の影響を受けないでも多核を認めることが多いので、その判別は困難であるが、放射線がある一定線量に達した時に一時的に多核細胞の増加を認め得た。核崩壊は正常上皮細胞の場合より著明である。異常分裂に関しては多核形成が一時的に増加する時に多く見られ、染色体散乱或は分裂中期以後に於いて染色体の凝集せる像が見られた。以上が各種放射線即ちX線、Co⁶⁰、ラヂウムに共通した細胞学的変化である。

第3節 各種放射線深部量と細胞の変化に就いて

(1) X線照射(第1表参照)

1) 正常細胞：基底細胞と深層細胞の染色性低下が先ず現れる。これはX線500～550r、平均529.5r照射時に認められ、次いで細胞質内に小空泡形成が見られ、空泡が大となり、次第に著明となるのは800～850r、平均817.5r時に認められる。巨大空泡を認めるのは平均1,400r時である。この時期に細胞の膨大が現れる。原形の2～3倍に膨大するが、前述の如く核、細胞質の比率は不変である。同時に細胞の変形が現れる。然し多核細胞は認められない。変形の強い場合は殆んど原形を留めぬ迄崩壊することも認められた。

核空泡形成は1,000r時に、核崩壊は1,400r時に認められた。

表層細胞の変化は深層細胞より遅れて出現することは

第1表 X線による影響

細胞	総深部量	500	600	700	800	900	1,000	1,100	1,200	1,300	1,400	1,500	1,600
正常腔塗抹細胞		+	+		++	++	++		++	++	+++	+++	
癌細胞		++	++		++	+++	+++		+++	+++	+++	+++	

前述の通りである。即ち 800r 以後に細胞質の小空泡形成が認められ、1,000r 時に細胞膨大、染色性低下、1,400r 時に細胞変形が認められ、一部細胞膜の破壊した像を認める。しかし核の変化は遅く、1,500r 時に初めて染色性低下、空泡形成が見られ、次第に崩壊が起つて来る。多核形成も1,500r 照射終了後に初めて認められる。一般に表層細胞に変化が現れるのは遅く、且つ平均1,500r照射終了後に強い変化が出現する。

多核白血球の出現はX線照射時にも著明であるが、白血球の増加は、個人により、又癌発育程度、炎症の有無により異なるが、一般に約1,000r照射後に増加し、それ以後に白血球貪食像が認められた。

2) 癌細胞：約 500r 時に先ず現れるのは核の空泡形成である。ついて細胞質に小空泡が出現し、900r 時に核染色性低下を認め、1,000r 時に細胞は稍々膨大し、著明な細胞膨大は1,500r 時で、2,000r 時又は1,500r 時照射終了後に初めて細胞崩壊を一部の癌細胞に認める。有糸分裂細胞は1,200r 時に染色体の散乱或は凝集像を認め、多核細胞の増加も見られた。有糸分裂細胞の消失は1,400r 時以後であつた。癌細胞がX線照射後消失する迄の期間は、個人により又は癌進行如何により、或はX線感受性により著明な差があり、一定の所見は認められなかつた。

本実験に於ける症例では、全て癌細胞はX線により何等かの変化を示し、変化を示さない症例は認められなかつた。

(2) Co⁶⁰ 照射 (第2表参照)

1) 正常細胞：X線照射時と同様に、深層細胞に早く変化が現れ、次第に表層細胞へと変化が及ぶ。深部量約100rにて既に細胞質に小空泡を認め、400r時に細胞質染

色性低下、600r時に細胞膨大、大空泡形成、核膨大、核染色性低下、核空泡形成等が見られる。1,000r時には変形及び細胞膜の一部崩壊が認められ、1,500r時にはこれらの変化が著明になる。

表層細胞に於いては前述の通り深層細胞より変化は稍々おそく、400r 時に初めて細胞質に小空泡の形成を見る。500r 時に細胞質染色性低下、800r 時に大空泡形成、細胞膨大、核染色性低下、核空泡形成、核崩壊等が認められる。1,500r 時に初めて細胞変形、崩壊が出現し、核崩壊は2,000r 時に見られた。尚、多核白血球貪食は300～400r 時に認められた。

(2) 癌細胞：100r 時に細胞質小空泡形成が出現すると同時に染色性低下が認められる。細胞膨大は600r 時時に現れ、800r 時に核染色性低下と共に小空泡を形成し、細胞質には大空泡を認める。1,000r時に一部の細胞に核崩壊及び有糸分裂細胞の変化が認められる。即ち有糸分裂細胞染色体は散乱或は凝集し、分裂停止状態が見られ、一方多核細胞の増加が認められる。1,500r時には細胞崩壊が出現し、その時には有糸分裂細胞消失し、且つ多核細胞が減少した。

(3) ラヂウム照射 (第3表参照)

1) 正常細胞：深層細胞は既に500mghで細胞質空泡形成、染色性低下を認め、1,000mghで白血球貪食所見を認め、核空泡形成、細胞膨大を認めた。細胞変形及び細胞崩壊は2,000mgh照射時初めて出現し、稍々遅れて2,500mghで核崩壊が起る。3,500mghでは殆んどの細胞に空泡形成が認められた。

表層細胞に於ては、その変化は稍々遅れ1,000mghで細胞質空泡形成、染色性低下、多核細胞出現を認め、2,000mghに核空泡形成、細胞膨大を認めた。4,000

第2表 Co⁶⁰ による影響

細胞 \ 総深部量 r	100	200	300	400	500	600	700	800	900	1,000	1,100	1,200	1,400	1,500	2,000	2,500	3,000
正常腔塗抹細胞	+		+	+	+	+		+	+	+		+		+		+	+
癌細胞	+		+	+	+	+		+	+	+		+		+		+	+

第3表 ラヂウムによる影響

細胞 \ 総線量 mgh	500	1,000	1,500	2,000	2,500	3,000	3,500	4,000
正常腔塗抹細胞	+	+	+	+	+	+	+	+
癌細胞	+	+	+	+	+	+	+	+

mgh で細胞崩壊，核崩壊が現れた。

2) 癌細胞：500mgh で細胞質染色性低下，空泡形成を認め，細胞膨大，変形を認め，1,000mgh には分裂細胞染色体散乱，或は凝集が現れ，2,000mgh で核空泡形成，3,500mgh で有糸分裂細胞消失，多核細胞消失が認められた。細胞崩壊，核崩壊は 4,000mgh 以後に出現する。

第IV章 總括並びに考按

子宮癌治療に現在使用している各種放射線即ち，X線，ラヂウム及び放射性同位元素 Co^{60} の腔塗抹細胞に及ぼす影響を，特に病巣の深部線量と関連して検討した。

1. 対照として放射線治療前数日に互り腔塗抹細胞を観察したところ，軽度の小空泡形成を少数例に認めたに過ぎず，大空泡形成は放射線によつて現れることを知った。又，核に於ける変化は放射線治療前には全く認めることが出来なかつた。このことは，放射線が静止核及び特に分裂核に作用して，核酸或は核蛋白その他の合成に障害を與えることを裏附けている。

放射線性変化は全例に於て，同一ではなく，或は著変を現す例，或は変化の弱い例等，極めて個人差がはげしい。これは癌進行の如何と，放射線感受性の強弱による結果であろう。故に本実験成績は大略の平均値によらざるを得ない。

2. 細胞の変化に就いて

細胞に認められる最初の変化は深層細胞であり，次いで表層下部及び表層上部細胞の順に現れる。このことは，抗癌剤投與時にも見られ，共通した事実である。

細胞質に認められる放射線性変化の重要なものは空泡形成である。これは放射線作用を受けない癌細胞にも屢々認められるもので最初は小空泡でこれより次第に大型の空泡を形成して行く。又細胞質染色性低下，細胞膨大，細胞変形，細胞崩壊等は放射線性変化に特異なものとされていたが，私が行つた抗癌剤投與実験に於てもこれを認めている。

以上の変化はX線 500r, Co^{60} 100r, ラヂウム 500mgh 照射時より現れる。核に認められる変化の内，重要なものは空泡形成と，多核形成である。空泡形成はX線 800～1,000r, Co^{60} は 600～1,000r, ラヂウム 500～1,500 mgh に認められる。多核細胞の出現は，表層細胞と癌細胞にのみ見られ，深層細胞には認められなかつた。和田氏によれば深層細胞における多核形成は放射線による影響以外には認められない所見で特異的变化としているが，本実験ではこの所見は見られなかつた。多核形成の

著明な癌細胞に於いても一時的にその増加を見る時期があり，これらはすべて放射線による二次的異常分裂の結果である。多核細胞はX線1,200r, Co^{60} 1,000r, ラヂウム 1,000mgh に出現しはじめる。

細胞膨大も重要な変化の一つで，抗癌剤投與時に見られるが如き縮小は放射線性変化には全く認められない。原形の2～3倍に膨大するのみで，和田氏及びGrahamの報告による原形の5～6倍に達することは本実験に於ては認められなかつた。又細胞の核と細胞質の比率が不変であることは放射線性変化のみではなく，抗癌剤投與時に於いても認めている。変形は深層細胞，表層細胞にも現れ，X線1,400r, Co^{60} 1,000r, ラヂウム2,000～2,500mgh より認められる。癌細胞では無処置群より変形の程度が強度である。

細胞膜破壊し，細胞崩壊する変化は塗抹による器械的操作によつても出現するが，X線1,400r, Co^{60} 1,000r ラヂウム2,000mgh 以後に認められた。器械的操作によるものとの判別は困難であるが，その出現率及び細胞質の逐時変化によつて区別し得る。

表層下部細胞以上の表層細胞が殆んど白血球の塊をなす所謂白血球貪食所見は，放射線療法中に多数の白血球増加を見て後に現れるものである。白血球の増加は個人により又癌発育程度，炎症の有無により異なるが，X線1,000r, Co^{60} 300r, ラヂウム 1,000mgh に出現する。それ以後に於いて白血球貪食所見が見られるが治療終了時には減少している。

有糸分裂細胞に就いては，Graham は放射線性変化を示す癌細胞群では殆ど認められないで，若し認められないならば本腫瘍は放射線性変化を示さない分化型の癌腫に属すると云っているが，本実験に使用したものには僅少ではあるが有糸分裂細胞を認め，且つその変化を観察し得た。即ち癌細胞染色体散乱，凝集像を認めることができる。即ちX線1,200r, Co^{60} 1,000r, ラヂウム 1,000mgh に現れる。放射線が分裂細胞に対し，特に選擇的に作用することは，既に報告されているが，これら染色体散乱或は凝集せる分裂細胞は分裂進行停止して細胞自体死滅するか，或は分裂逆行の経過をたどつて，分裂中期以後の細胞では多核細胞を形成するものと考えられる。

3. 各種放射線性変化の差に就いて

X線, Co^{60} , ラヂウムによる細胞学的変化は夫々その放射線の種類が違うから互に異なることは云う迄もない。細胞の変化はX線 500r, Co^{60} 100r, ラヂウム 500mgh より現れる。X線照射, Co^{60} 照射を比較すれば Co^{60} の

場合の方が、早期に且つ強度の変化を現わしている。即ちX線の場合、深層細胞では500r、表層細胞では800r、癌細胞では500rであるのに対し、 Co^{60} の場合、深層細胞では100r、表層細胞では400r、癌細胞では100rで変化が起る。大体に於て細胞変化より見れば、 Co^{60} の線量はX線の線量の $\frac{1}{2}$ 又はそれ以下に相当していると考えられる。

ラヂウムの作用はX線、 Co^{60} の照射とは方法を異にし、直接に作用するため、細胞の変化もX線、 Co^{60} に比して早期且つ強度であるので比較対照することはできない。しかし放射線としての細胞学的変化に特異な点はなかった。

4. 細胞の放射線性変化の推移は各個人により著差を認める場合もあるが、本実験では治療開始よりの各細胞の変化を各放射線の深部総線量のほぼ平均値によつて示した。その変化過程の概要は、放射線照射→反応→変性→破壊→消失の経過をとるものである。しかして放射線感受性の強度は、細胞分化が低く、未分化の細胞核をもっているもの程強い。即ち癌細胞が最も強く、正常細胞では深層細胞、次いで表層細胞である。本実験では癌細胞は正常細胞、殊に深層細胞と大体同時期にその変化が現れている。又癌細胞の変化は正常細胞のそれに比して強度であつた。癌細胞の変化で最も重要なものは核空泡形成であつて、勿論正常細胞に比べて非常に著明であつた。その他一般的に、癌細胞と正常細胞との間には特有な変化の差異は認められなかった。

5. 放射線治療終了後の変化

放射線の種類により変化の程度、時期、存続期間等が異なるが、本実験の場合は相当長い期間その変化が認められ、例えばX線では治療終了後1カ月、 Co^{60} 、ラヂウムでは2カ月以上変化を認め、抗癌剤投與中止後1週間でその変化が減弱することに比べて、非常に長期間変化を認め得たが、本実験患者に就いては目下尚検討中で詳細は今後の研究に俟ちたい。

以上、放射線、殊にX線、 Co^{60} 及びラヂウムによる影響を腔塗抹細胞によつて観察して、その細胞学的変化を放射線深部線量と対比し逐時検討を加え、その治療成績を判定した結果、患者に放射線障害の現れない限りは1クルールの最少総深部量をX線1,500r、 Co^{60} 1,000r、ラヂウムは4,000mghとし、必要に應じ更に大量を與えるべきであるという結論に達した。

第V章 むすび

手術不能子宮頸癌患者にX線、 Co^{60} 及びラヂウ

ム治療を行い、その腔塗抹標本を逐時作製し、放射線深部線量と関連させつつ、その影響を観察した。その結果は次の通りである。

1. 腔塗抹細胞の放射線性変化は、細胞質空泡形成、染色性低下及び不透明化、細胞膨大及び變形、核空泡形成、核染色性低下、核膨大及び變形、多核細胞の出現等であつた。

2. 放射線性影響による特有な変化は、細胞膨大、多核細胞出現及び細胞質並びに核の空泡形成等であるが、しかしこれらの変化は抗癌剤投與時にも認められた。

3. 放射線による細胞膨大の際、細胞質と核との比率は一定不變である。抗癌剤投與時に見られた細胞縮小像は認められなかった。

4. X線、 Co^{60} 及びラヂウムの内、ラヂウムによる影響が最も強烈で、既に500mghに變化が現われた。X線と Co^{60} とを比較すれば、細胞の變化はX線総深部量500r、 Co^{60} 総深部量100rで出現し、細胞崩壊も、X線1,400r、 Co^{60} 1,000rで出現し、 Co^{60} がX線よりその影響が強度であつた。

5. 放射線は細胞分化の低い細胞に強い影響を與えるため、重層扁平上皮細胞中、基底細胞及び深層細胞に早期に變化を示し、次第に表層細胞へと變化が及ぶ。故に未分化の癌細胞にも早期に且つ強い影響を與える。

6. 癌細胞に對する著明な放射線性変化は核空泡形成、染色性低下、膨大、崩壊、多核細胞の一時的増加等であり、有糸分裂像は僅少なながら認められ、染色体は散亂或は凝集像を呈していた。

7. 腔塗抹細胞所見より見れば、子宮頸癌治療に必要な1クルールの最少総深部量は、X線1,500r、 Co^{60} 1,000rで、ラヂウムは4,000mghである。

稿を終るに臨み御指導、御校閲を賜つた沢崎教授に深甚なる感謝の意を捧げ、教室今本博士の御助言、御協力に謝意を表します。

主要文献

- 1) 澤崎千秋: 日産婦誌, 2:3, (1950). — 2) 和田一夫: 産婦の世界, 7:3, (1955). — 3) 和田一夫: 産婦の世界, 7:5, (1955). — 4) 石川正

臣：産婦の世界，6：9，(1954)。—5) 石川正臣：産婦の世界，7：4，(1955)。—6) 水野潤二：産婦の実際，2：5，(1953)。—7) 安藤晝一：産と婦，21：7，(1954)。—8) 加來道隆：産婦の世界，2：1，(1950)。—9) 水野潤二訳：The Cytologic Diagnosis of Cancer，医学書院，(1954)。—10) 中村實：臨婦産，6：8，(1952)。—11) 澤崎千秋，新見國雄：医科器械誌，27：1，(1956)。—12)

Papanicolaou: Diagnosis of uterine Cancer by the Vaginal Smear, (1943)。—13) Ayre: Cancer Cytology of uterus, (1951)。—14) Graham: The Cytologic Diagnosis of Cancer, (1950)。—15) Graham: The Med. Clinic of N.A. 35, No. 3。—16) 青地富喜子：日産婦誌，10：3，291，(1958)。(No. 732 昭32・9・6 受付)

本邦初製品！

新発売

高単位・持続性黄体ホルモン剤完成

スロケデポー

(包装)

65mg 1管及び3管入

125mg "

〔成分〕 17- α -ヒドロキシプロゲステロンカプロナート

〔特徴〕 ★一回の注射により約一週間以上に渉る持続性を有す。★無痛性にして硬結を残さず。★特殊の溶媒を用い、注射液の粘稠度少ないため容易に注射し得。★価額低廉。

〔適応症〕 習慣性流・早産、切迫流産、黄体不全による機能性出血、無月経、不妊等



持田製薬の持続性ホルモン剤

- 持続性男性ホルモン剤
テストノンデポー 50mg・150mg・250mg
- 持続性女性ホルモン剤
ベラニンデポー 5mg・10mg
- 持続性男女混合ホルモン剤
ダイホルモンデポー 69mg



持田製薬株式会社

東京都日本橋区3丁目1番地

71