The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | 高線量率電子線照射に対する生物学的効果 I. マウスの早期皮膚反応 |
| Author(s) | 西尾, 硯人; 斉藤, 勝正; 阿部, 公彦 他 |
| Citation | 日本医学放射線学会雑誌. 1976, 36(9), p. 841-847 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/14826 |
| rights | |
| Note | |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

# 高線量率電子線照射に対する生物学的効果

## I. マウスの早期皮膚反応

東京医科大学放射線医学教室
西尾 碩人　斉藤 勝正　阿部 公彦
網野 三郎　岡本十二郎
放射線医学総合研究所物理部
稲田 哲雄

(昭和51年2月26日受付)
(昭和51年5月7日最終原稿受付)

# Biological Effect of High Dose Rate Irradiation with Electron Beam

## I. Early Skin Reactions in the Mouse

Hiroto Nishio, Katsumasa Saito, Kimihiko Abe, Saburo Amino and Shujiro Okamoto
Department of Radiology, Tokyo Medical College
Tetsuo Inada
Physics Division, National Institute of Radiological Sciences

*Research Code No.:* *499*
*Key Words:* *High dose rate, Electron beam, Early skin reaction*

Early skin reactions on mouse legs after irradiation of pulsed electrons were studied for dose rate effect in terms of average and instantaneous dose rates. The dose rate dependency was confirmed as an increase of reaction scores at instantaneous dose rates higher than $10^7$ rad/min. The maximum effect was observed at the instantaneous dose rate of about $1\times10^8$ rad/min regardless of average dose rates. This result suggests that the relatively slow processess such as the reoxygenation effect are not the preferential modification factors for the high dose rate irradiation.

### I 緒　言

超高線量率 ($>10^{11}$rad/min) 放射線照射，いわゆるパルス照射による生物効果の減少については既に報告されており，その理由として電離およびラヂカルの再結合を含む過剰線量または局所的な酸素欠乏によるものと説明されている[8]．

最近は強力な治療用線型加速器の使用により$10^4$～$10^5$rad/minの高線量率領域での照射が可能となつてきた．この線量率領域でのマウスの $LD_{50}$/30日について[1)14)]，またマウスの皮膚反応について[7]，それぞれ8～$10^6$ rad/min および$10^2$～$6\times10^3$ rad/min の領域に亘り，線量率依存性が認められなかつたと約10年前に報告されている．しかし，その後に Alper, Hornsey[4] がマウスの $LD_{50}$/

4日について 500rad/min と 6,000rad/min との間に差違を認め，この線量率依存を jejunal crypt cell のコロニー形成における差においても確認したと報告している[9]．さらに Hornsey, Bewley は $LD_{50}$/5日について，6K rad/min と 100～500 K rad/min の間に $N_2$ 呼吸時には差がないが，$O_2$ 呼吸時には差があることを報告している[10]．最近，安徳[5]は瞬間線量率（パルスあたり線量率）に着目して，マウスの $LD_{50}$/30日について，$^{60}Co$ γ 線とライナックX線との間に統計的有意差を報告している．

このような $LD_{50}$ についての線量率依存の実験的経緯から，Denekamp, Fowler[7] らによつて否定された皮膚反応発現の線量率依存性についても，より広汎な線量および線量率においては認めうるのではないかとの疑問を生じた．そこで著者らは治療用ライナックに多少の改良を加え文献7)の報告における皮膚反応判定の scoring というノンパラメトリックな効果量での有意差検定に，Kellerer, Brenot[12] に倣って u-test 法を用いてこの問題の再検討を試みたので報告する．

## II　実験方法

### II—1 照射線源

高線量率線源をうるために，遠隔治療線源として用いられているリニアアクセレーター（三菱電機社製，ML—15MII型）にて，X線発生モードで加速された高強度電子線束を，X線ターゲットを除き電子線用スキャッタラーを通して取り出し，そのモニター電離箱制御を可能とするよう改良した．この方法により，SSD＝100cmにて最高15,000rad/min の平均線量率にて8MeV 電子の照射が可能であつた．この装置ではパルス幅およびパルス繰返し数（PPS）を変えることにより，この平均線量率（Average Dose Rate：ADR）を変えることができる．放射線発生パルスあたりの線量率，すなわち瞬間線量率（Instantaneous Dose Rate：IDR）を変化させると，つまりパルス波高を変えることは，SSDを変えて，$4\times10^6$～$5\times10^8$ rad/min の範囲にて照射可能であつた．

### II—2 線量測定

このような高線量率電子線の線量測定については，後述のごとく，小照射野中での線量（1,000～5,000 rad）を求めるためにTLD法を採用した．各種の素子の応答，再現性を検討したのち，硼酸リチウム（$Li_2B_4O_7$：Mn）TLD素子（Teledyne Isotopes 社製 D-LB-04 型）を $^{60}Co$ γ 線にて較正しつつ用いた．

### II—3 マウスの照射および Score 法

実験動物としては，ICRマウスの8～10週齢の雄を使用し，その大腿部における皮膚反応を観察した．

照射48～24時間前に脱毛剤を用いて両脚大腿部の脱毛処理を施行した．

照射にさいしては，ネンブタール麻酔薬を用いて腹腔内麻酔を行なつた．

照射野内の線量均一度を保ちつつ，躯体部および指趾部を除外するよう鉛遮蔽板にて楕円形（20×10mm）の照射野を作り，マウスの右大腿部について，8MeV 電子線の平坦な深部線量域において照射をおこなつた．

左大腿部は反応の判定における対照として用いた．左大腿部は照射野外におかれ，右大腿部照射線量の5％以下の被曝線量であつた．

照射方法は，今回の実験においてはすべて一回照射を用いた．照射野は10×20mm楕円形でSSDは60～110cmにて Build up 領域を使用し，5,000 rad と 3,000rad の線量群に分けて照射をおこない，皮膚反応を経日的に観察した．

一実験群のマウス数は後述の有意差検定の必要条件から16匹以上とし，1～2匹づつの反覆照射を行なつた．

観察法と判定法としては，早期皮膚反応を目的として，その観察は照射後5週間に亘りおこなつた．反応の大きさの数量化としての Score 判定には相沢[2]の Skin Reaction Scores 法を用いた．即ち正常との差が疑しいか又灰色化を 0.5とし，発赤，乾性表皮脱落，湿性表皮脱落などの皮膚反応に応じて 0.5間隔で 3.5まで Scoreを記入．

観察に際しては毎日一定の光源を用いて，同一観察者に限り判定させた．

Ⅱ—4　U-test

皮膚反応の判定に用いたScore法のごとき任意スケールによる測定値の有意差検定に，Kellerer, Brenot[12]が，水晶体白濁について，二群の効果量の比較をおこなうために導入したU-test (Mammwhitney rank-order test) 法を適用した．この方法では，ノンパラメトリック量である Score 値をU値に置換して，ある水準での有意差を数表に与えられるT値と比較して検定するが，二群の標本数がそれぞれ16以上であれば標準正規分布で近似できて，例えば95%信頼区間の上下限はM=±1.96で与えられる[15]．

## Ⅲ 結　果

Ⅲ—1 線量率依存性

早期皮膚反応における線量率依存性の有無につき，瞬間線量率 $4\times10^6$～$2\times10^8$ rad/min の領域において検討した．

電子線照射をおこなつたマウス大腿部の皮膚反応 Score の経日変化の一例を Fig. 1に示した．

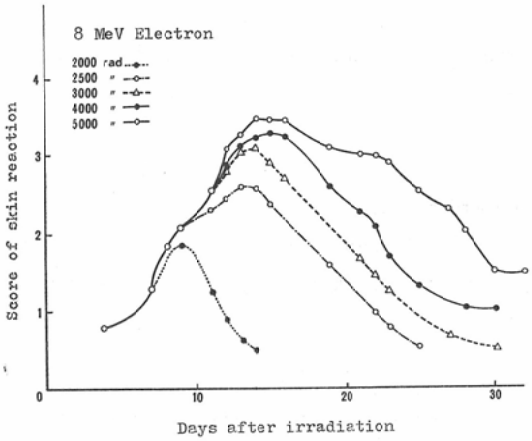



Fig. 1. Daily changes in early skin reactions after various doses of irradiation at an instantaneous dose rate of $2.36\times10^7$ rad/min

瞬間線量率 $2.36\times10^7$ rad/min にて，1,000～5,000rad の照射をおこなつた各群20匹についての平均 Score 値を plot したものである．これらの Score 曲線は，ほぼ同等の立上りを示し，15日以内に明瞭な peak 値を示して下降した．

Table 1. Average and instantaneous dose rates used in this study

| Instantaneous (rad/min) | $4.4\times10^6$ | $1.16\times10^7$ | $3.7\times10^7$ | 0.94, 1.25, $1.75\times10^8$ |
|---|---|---|---|---|
| Average | 700 | 2,400 | 6,000 | 15,000 |

3,000および5,000rad 照射群の peak は13～14日に認められ，その平均 peak score 値は，それぞれ 3.1± 0.2および 3.5± 0.3であつた．

以後，3,000rad および 5,000rad の電子線々量を Table 1に示す6種の線量率にて，計12群の照射をおこない，これらの皮膚反応の経日変化曲線より，平均 peak score 値を求めた．

これより得た peak score を plot したのが Fig. 2に見られるごとく $4.4\times10^6$，$1.16\times10^7$，

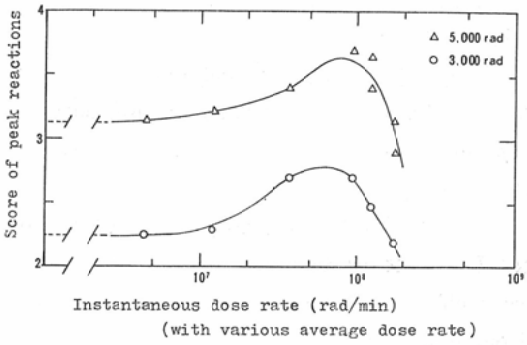


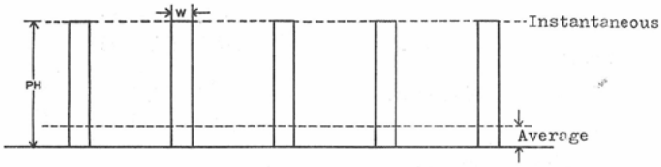

Fig. 2. Peak skin reactions observed at various sets of average and instantaneous dose rates

$3.7\times10^7$，$0.94\times10^8$ rad/min までの線量率域までは Skin reaction の Score peak は線量率と共に増大することを示している．

しかし $1.25\times10^8$ rad/min，$1.75\times10^8$ rad/min においては Score の peak は減少する傾向を示す結果を得た．

以上の結果より我々が検索をおこなつた $4.4\times10^6$より $1.75\times10^8$ rad/min の線量率域において線量率依存性があるものと考えた．

また瞬間線量率における $1\times10^8$ rad/min 前後の線量率域に線量率依存性の peak が存在するものと思われる．




| | PPS | PH (rad/pulse) | W (μsec) | Instantaneous dose rate (rad/min) | Average dose rate (rad/min) |
|---|---|---|---|---|---|
| Usual | 80 | 1.57 | 4.0 | $2.28\times10^7$ | 7300±400 |
| Medium | 41.7 | 3.16 | 3.3 | $6.04\times10^7$ | |
| High | 23.0 | 5.34 | 3.4 | $0.96\times10^8$ | |

Fig. 3. Schematic representation of variables in desired settings of average and instantaneous dose rates

Ⅲ—2 平均線量率と瞬間線量率の比較

前記の結果より線量率依存性が我々の検索を行なつた線量率域にて存在しうることを知り得たが，生物学的な効果が，平均線量率に依存するものか，あるいは瞬間線量率により起るかについて実験を行なつた．

平均線量率を 7,300±400rad/min のほぼ一定値とし Fig. 3 のごとく PPS, rad/pulse, pulse 幅 (μ sec) を変えることにより異なつた三種の瞬間線量率を得た．

こうして得た三種の瞬間線量率$2.28\times10^7$, $6.04\times10^7$, $0.96\times10^8$ rad/min について前項と同様に early effect の Score の経日変化曲線を記録し Score peak を得た．

この Score peak を plot したのが Fig. 4 である，Fig. 4 の実線は前項の Fig. 2 のものと同一の曲線である．

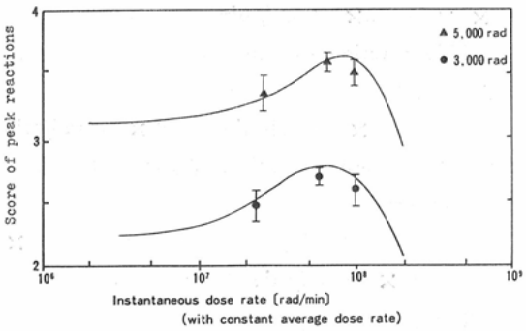



Fig. 4. Peak skin reactions versus three instantaneous dose rates as denoted in Fig. 3, at fixed average dose rate of 7300 rad/min
The solid curves are those taken from Fig. 2

この実験より Fig. 4 のごとく前項の Fig. 2 と同様の傾向を示す結果を 3,000rad, 5,000rad の gruop において得ることができた．

ここで我々は以下の便宜のために$2.28\times10^7$rad/min の瞬間線量率を Usual, $6.04\times10^7$rad/min を Medium, $0.96\times10^8$ rad/min を High と命名した．これらの各線量率照射群の相互間すなわち，Usual と Medium, Medium と High, High と Usual について有意の差が存在するのかどうかについて検索した．

その方法として前記の U-test (Mann-Whitney rank-order test) を用いた．

その結果は Table 2 に示す．

3,000rad, 5,000rad gruop 共に Medium-High を除いては95%信頼区間においても差があること

Table 2. Summary of significance tests on the instantaneous dose rate dependence of early skin reactions

| 95% Significance level for Z>1.96 or Z<−1.96 | | | |
|---|---|---|---|
| Dose (rad) | Comparison | Z-value in U-test | Significant ? |
| 5,000 | Usual-Medium | ±3.47 | yes |
| | Usual-High | ±2.50 | yes |
| | Medium-High | ±0.61 | no |
| 3,000 | Usual-Medium | ±3.88 | yes |
| | Usual-High | ±3.06 | yes |
| | Medium-High | ±0.33 | no |

を知りえた．

以上の結果より我々はこの線量率依存効果は瞬間線量率に依存するものと考えた．

## IV 考　察

### IV—1　Score system

放射線による皮膚反応の所見，とくにその経日変化ならびに線量–効果関係について，相沢[2]がレヴューをおこなつており，その定量評価法としての Score system の妥当性について論じている．本実験における Score 値として相沢[2]のものを用いた．この system の定量評価の妥当性にも拘らず，Kellerer, Brenot[12] が指摘しているように，この Score 値はノンパラメトリック量であり，例えば，Score 3の評価が Score 1.5の評価量の2倍量とは限らない．よつて，本実験の意図する如き皮膚反応の大小に関する U-test 判定をおこなう場合に，経日変化の 0.5～ 3.5にも及ぶ Score 値についての算術平均の概念には疑問があつた．また， 5,000～ 6,000rad 照射による皮膚反応は観測期間の5週後においても高 Score 値を示すが， 1,000～ 2,000rad 照射群のそれは，同期間内に回復し，低 Score 値に復帰する．よつて平均 Score 値を求めるならば，観測期間の大なる程，高線量照射群について高値となる．すなわち皮膚反応の大きさの表現が観測期間に依存し一意的に決らない．このような考察にもとづき本実験においては，経日 Score 曲線の最大値 (Peaked Skin Reaction) によって皮膚反応の大きさを与えることを試みた．但し，ここで一実験群内（16匹）の Score deviation の範囲では直線性が成立するもの（パラメトリック）と仮定し，平均値および標準偏差の概念を適用した．

### IV—2　LET依存性との対応

LETによる生物効果の変化は，いわゆるRBE値として与えられており，多くの報告がある．とくに，哺乳動物培養系細胞の生残率について求められたRBEのLET依存曲線がいくつか求められており，いづれもその極大値がLET＝ 100 KeV/$\mu$ 近傍にあることで一致している[6]．このLET依存曲線が，ここでえられた線量率依存曲線と類似したパターンを示すことに注目した．これらの曲線（縦軸）の生物効果値の大きさ，例えば極大生物効果比そのものの比較対応は有意ではない．

前節に述べたように皮膚反応値がノンパラメトリック量で示され，生残細胞数に比例するものではないうえに，LET依存曲線のRBE値も細胞生残率に依存するからである．しかし，両者の曲線に現われた極大効果を与えるLETと瞬間線量率については，それぞれの空間的または時間的な放射線エネルギー賦与の密度として対比ができるのではなかろうか．

極大効果線量率は Fig. 2に示した如く，ほぼ $1\times10^8$ rad/min において認められた．これは“空間的には一様に”ライナック電子線パルス幅程度の瞬間（～$\mu$sec）に「160erg/$\mu$sec」のエネルギー賦与率となる．

マウス皮膚細胞における放射線効果もおよそ 100KeV/$\mu$ のLETにおいて極大となるものと仮定しよう．これは $1.6\times10^{-9}$ erg/Å の線エネルギー賦与に相当するが，Barendsen[6] はこのような照射を約50KeV のα線を用いておこなつた．このα線の速度は $1.55\times10^2$ cm/$\mu$sec であるから，これは“飛程に沿つた円筒内に”「24.6erg/$\mu$sec」のエネルギー賦与率となる．

以上の如き簡単な取扱いによつても，両者のエネルギー賦与率において，相似のものと考えられる．すなわち，極大効果線量率とは極大効果LET放射線による飛跡上のエネルギー賦与の 6.5倍のエネルギー賦与を空間的に一様に $\mu$sec 程度の時間々隔に維持することに対応するものと説明できよう．

### IV—3 平均線量率と瞬間線量率

通常の直流型X線や，$^{60}$Co-$\gamma$ 線ではこの二つの線量率表示は等しいが，パルス状放射線では著るしく異なる．皮膚反応がこの何れの線量率に依存するかによつて，その修飾原因の推定の手掛りになりうると考えられた．本実験に使用したライナックの電子線パルスは，40～ 100pps の繰返し周波数にて，パルス幅 2.5～ 4.5$\mu$sec の間で可変

であつた．この結果として瞬間線量率は平均線量率の$10^4$～$10^5$位大であつた．

Hornsey, Bewley[10] は，ここで考慮している領域での線量率効果を所謂 hypoxic cell の reoxygenation によるものと考え，この効果はライナック・パルスの如き短時間内には生じないゆえ，パルス放射線についても平均線量率にて表示するとしている．しかしながら本実験結果は一定の平均線量率においても，瞬間線量率の差異により皮膚反応が変化することを示した．このことから，本実験にて認めた線量率依存は reoxygenation の如き "slow process" によるものとは考え難い．

瞬間線量率の効果として報告されているものに，Levich et al[13]．のパルス幅 15msec の放射線の全身照射による中動物の生残確率への効果がある．これは，CNS syndrome への著明な効果を認めて，高線量率照射がとくに中枢神経系に損傷を与えることによるとの現象的な説明を与えている．

本実験に用いた皮膚反応は，ＣＮＳとの関連性も低く，その線量率依存の説明には "rapid process" による生物効果の修飾として物理化学的レベルでのラヂカル濃度の線量率依存[3]や分子レベルでの速い DNA repair の可能性の如き議論が必要かと思われる．

しかし，この DNA repair も 100msec 以内の可能性が示唆されているが[11]，μsec パルスに対する応答の変化が存在するかどうか解らない．

## V 結　語

マウスの早期皮膚反応を用いライナック電子線による線量率依存の実験的検討をおこない次の成績をえた．

1．瞬間線量率 $4.4\times10^6$～$0.94\times10^8$ rad/min の線量域において，反応 Score は線量率とともに有意の増加を示した．よって皮膚反応の線量率依存性が存在するものと結論された．

2．瞬間線量率 $1.25\times10^8$～$1.75\times10^8$rad/min の領域において反応 Score は線量率とともに減少した．よつて瞬間線量率 $1\times10^8$ rad/min 近傍領域に線量率依存の極大値が存在するものと結論された．

3．一定の平均線量率にても皮膚反応が瞬間線量率の変化により，以上の結果と一致する依存性を認めた．よつて，ここでえた依存性は，瞬間線量率に由来するものと結論された．

稿を終わるにあたり，種々ご助言，ご示唆を頂いた安徳重敏協士および相沢恒博士に謝意を表します．本報告は東京医大がんセンター助成金により行なわれた．なお，本論文の要旨は第33回，第34回日本医学放射線学会総会にて発表した．

### References

1) Ainsworth, E.J., Leong, G.F., Kendall, K., Alpen, E.L., and Allbright, H.L.: "Biological Effect of Neutron and Proton Irradiation". I.A.E.A., Vienna, 2 (1964), 15—30.
2) Aisawa, H.: Nippon Acta Radiologica, 33 (1973), 602—616.
3) Allen, A.O.: Curr. Top. Radiat. Res., 4 (1968), 1—42.
4) Alper, T. and Hornsey, S.: Br. J. Radiol., 41 (1968), 375—380.
5) Antoku, S.: Radiat. Res., 51 (1972), 696—704.
6) Barendsen, G.W.: Curr. Top. Radiat. Res., 4 (1968), 293—353.
7) Denekamp, J. and Fowler, J.F.: Int. J. Radiat. Biol., 10 (1966), 435—441.
8) Hall, E.J.: Br. J. Radiol., 45 (1972), 81—97.
9) Hornsey, S.: Int. J. Radiat. Biol., 18 (1970), 539. Proceedings of the International Symposium on Radiation Protection, held in Kyoto, Japan, October 13—15, 1969, edited by T. Sugawara (Igaku Shoin Ltd.).
10) Hornsey, S. and Bewley, D.K.: Int. J. Radiat. Biol., 19 (1971), 479—483.
11) Johansen, I., Boye, E. and Brustad, T.: Fifth L.H. Gray Memorial Conference, "Fast Processes in Radiation Chemistry and Biology", University of Sussex, England, September 10—14, 1973.
12) Kellerer, A.M. and Brenot, J.: Radiat. Res., 56 (1973), 28—39.
13) Levich, C., Seigneur, L.J., Strike, T.A., Hansen, C.L. Jr. and Schlaak, J.A.: Radiat. Res. 44 (1970), 108—115.
14) Lindop, P. and Rotblat, J.: "Cellular Basis and Aetiology of Late Somatic Effects of

Ionizing Radiation", Academic Press (1963), 313.
15) Snedecor, G.W. and Cochran, W.G.: "Statistical Methods", (Iowa State University Press, 1967); Japanese translation by Y. Hatamura: "Tokeiteki Hoho", Iwanami Shoten, Tokyo (1972).