

Title	放射線肺臓炎の発症機序並びに予防に関する実験的研究-とくに脂質過酸化反応を中心として-
Author(s)	橋村, 孝久; 河野, 通雄; 今城, 吉成
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1989, 49(3), p. 335-343
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/14872">https://hdl.handle.net/11094/14872</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 放射線肺臓炎の発症機序並びに予防に関する実験的研究

—とくに脂質過酸化反応を中心として—

神戸大学医学部放射線医学教室

橋村孝久 河野通雄

川崎医科大学放射線治療科

今城吉成

（昭和63年12月12日受付特別掲載）

### Experimental Studies on Mechanisms and Prevention of Radiation Pneumonitis

Takahisa Hashimura, Michio Kono<sup>1)</sup> and Yoshinari Imajo<sup>2)</sup>

1) Department of Radiology, Kobe University School of Medicine

2) Department of Radiation Oncology, Kawasaki Medical School

---

Research Code No. : 403.3

---

Key Words : Radiation pneumonitis, Lipid peroxide,  
Glutathione peroxidase, Leukotriene

---

Radiation pneumonitis are well recognized as complications of radiotherapy for the thoracic malignancies. However, the pathogenesis of radiation pneumonitis has been poorly understood and prevention of it has not been developed.

In this study, to define the mechanisms of radiation pneumonitis biologically, we measured lipid peroxides, the activities of glutathione peroxidase (GSH pex.), leukotriene C<sub>4</sub> and D<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub> and LTD<sub>4</sub>) in the irradiated lungs of mice. Eight weeks old female ICR mice were sacrificed at various time periods (immediately after to 5 days) following the 10 Gy whole-body irradiation with <sup>60</sup>Co gamma rays. The lipid peroxides and the activities of GSH pex. increased immediately after the irradiation, but returned to the control level 1 hour after the irradiation. And then, the lipid peroxides also increased from 1 day after the irradiation, while the activities of GSH pex. decreased below the control level. LTC<sub>4</sub> and LTD<sub>4</sub> in the irradiated lungs of mice were also significantly higher than those of non-irradiated controls.

Furthermore, we investigated effects of Coenzyme Q<sub>10</sub> and Azelastine for the prevention of radiation pneumonitis. Lungs of ICR mice after 10 Gy whole-thorax irradiation treated with those drugs were compared with the control lungs pathologically. Intraperitoneal administration of those drugs decreased the damages for endothelium, such as vacuole formation and stripping off the basement membrane which were recognized by electron microscope.

Based on these results, it was strongly suggested that initial damage of irradiated lungs might be induced by lipid peroxides and leukotriens, and that Coenzyme Q<sub>10</sub> and Azelastine could reduce radiation pneumonitis.

はじめに

放射線肺臓炎<sup>1)2)</sup>に関する研究は、多方面から行なわれているが、その発症機序の詳細な検討はな

されておらず、そのため有効な予防法や治療法がないのが現状である。今回我々は放射線肺臓炎の発生機序を探るために、脂質過酸化反応に注目し、

過酸化脂質<sup>3)</sup>が発症の trigger になっているのではないかと考え、マウス照射肺を用いて生化学的な検討を行った。

過酸化脂質は、不飽和脂肪酸とラジカルが反応して生成され、種々の病態の原因となっており、肺疾患においても間質性肺炎等で、その関与が考えられている。一方、放射線は生体内で種々のラジカルを産生する<sup>5)</sup>ことから、必然的に放射線肺臓炎においても過酸化脂質が生成され、原因物質の一つになっている可能性は高い。しかし通常では、過酸化脂質に対する防御機構があり<sup>6)</sup>、Glutathione peroxidase (以下 GSH pex.) を代表とする種々の消去酵素により過酸化脂質は分解され、動的平衡を保っている。このバランスが何らかの原因で崩れ、過酸化脂質の生成が亢進してくると、種々の病態が引き起こされてくる。

また生成された過酸化脂質は、アラキドン酸カスケードと密接な関係を持ち<sup>6)</sup>、アラキドン酸代謝産物が産生されてくる。ロイコトリエン<sup>7,8)</sup>もその一つであり、多彩な薬理作用を持ち、血管透過性亢進作用も強いことから、炎症との関連が注目されているものである。

以上より、放射線が生体内で生じたラジカルが不飽和脂肪酸と反応し、生体内防御機構とのバランスが崩れ、過酸化脂質さらにはロイコトリエンの生成亢進が起これば、放射線肺臓炎が発症するのではないかと考え、それらの物質の変動を照射マウス肺を用いて測定した。さらに、脂質過酸化抑制薬およびロイコトリエン産生抑制薬が、放射線肺臓炎の軽減ないし予防に役立つか、マウスを用いて組織学的に検討し、有用な知見を得たので報告する。

#### 実験材料および方法

##### I. 肺内過酸化脂質, GSH pex. 活性, ロイコトリエンの放射線照射による変動

###### (1) 実験動物と実験群

実験には 8 週齢 ICR 雌マウスを総計 135 匹用いた。マウスを非照射群と照射群に分け、照射群は照射直後、1 時間後、2 時間後および 1 日後、2 または 3 日後、5 日後に各々 5~7 匹ずつ屠殺し実験に供した。

###### (2) 放射線照射

放射線は<sup>60</sup>Co- $\gamma$ 線を用いた。マウスを麻酔せずに、18×18×6cm の発泡スチロール製の箱に 1 回 5~7 匹ずつ入れ、10Gy の全身照射を行った。照射条件は、線源動物間距離 65cm で線量率 67.72 Gy/min であった。照射後は非照射群と同種類のケージに入れ、所定時間後に屠殺した。

###### (3) 過酸化脂質の測定

延髄牽引後直ちに開胸し、右心室より生理食塩水を注入して、肺を充分灌流した。その後肺を摘出し、生理食塩水にて 10% homogenate を作製した。この中の過酸化脂質を八木別法<sup>9)</sup>のデタミナ LPO キット (協和メディクス株式会社製) で測定した。

###### (4) GSH pex. 活性の測定

(3) と同様の手順で肺を摘出し、0.1M Tris HCl buffer (pH 7.0) にて肺の 10% homogenate を作製した。100,000×g 60 分間超遠心し、この上清を GSH pex. 活性測定用酵素標品とした。

GSH pex. 活性の測定は Little らの方法<sup>10)</sup>に従い、また蛋白質の定量は Lowry 法<sup>11)</sup>によった。

###### (5) ロイコトリエンの測定

ロイコトリエン C<sub>4</sub> (LTC<sub>4</sub>) とロイコトリエン D<sub>4</sub> (LTD<sub>4</sub>) を測定した。

マウスを断頭屠殺後、ただちに開胸し肺を摘出した。エタノールにて肺の 10% homogenate を作製し、3,000~3,500rpm. 15 分間遠心分離した。この上清中の LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> を高速液体クロマトグラフィーにて分離精製し、radioimmunoassay (RIA) にて定量 (HPLC-RIA 法) した<sup>12)</sup>。

##### II. 過酸化脂質抑制薬およびロイコトリエン産生抑制薬による放射線肺臓炎軽減に関する組織学的検討

###### (1) 実験動物と実験群

8 週齢 ICR 雌マウス 10 匹を用い、薬剤非投与群 (control 群) 5 匹と薬剤投与群 (treatment 群) 5 匹に分けた。

###### (2) 薬剤および投与方法

過酸化脂質抑制薬には CoenzymeQ<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>) を、ロイコトリエン産生抑制薬には Azelastine をそれぞれ用いた。いずれの薬剤とも、0.5mg/kg を

照射1日前と照射直後に腹腔内へ注入した。

### (3) 放射線照射

放射線照射は三菱製超高压X線照射装置の6MV X線を用い、胸郭にのみ10Gy照射した。線量率は300Gy/minで、焦点動物間距離は100cmである。照射に際し、ネプタールの10倍希釈液約0.4mlを腹腔内注入し麻酔を行った。固定具には、50mlのシリンジ5個をアクリル板にとりつけたものを用い、シリンジ内にマウスを一匹ずつ入れ、一度に5匹のマウスを照射できるようにした。なお照射前にlinacographyを撮り、照射野が胸郭のみであることを確認した。

放射線照射1カ月後に、薬剤非投与群と薬剤投与群の両群とも屠殺し、組織学的検討を行った。

### (4) 組織学的検討

マウスを屠殺後、ただちに開胸し肺を摘出した。光顕的観察は、Karnovsky液で固定した肺を左右各1カ所ずつ切り出し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行い観察した。電子顕微鏡による観察は以下の順序で行った。まず左葉を組織片に切り出し、Karnovsky固定液で約3時間固定した。その後、0.1M cacodylate bufferで約12時間洗浄し、1% osmium tetroxide固定で2時間4℃で後固定し、アルコールで脱水後包埋した。試料はマウス一匹につき15個ずつ作製し、酢酸ウランおよび硝酸鉛で二重染色を施して、透過型電子顕微鏡(日本電子製JEM-100CX型)で観察した。

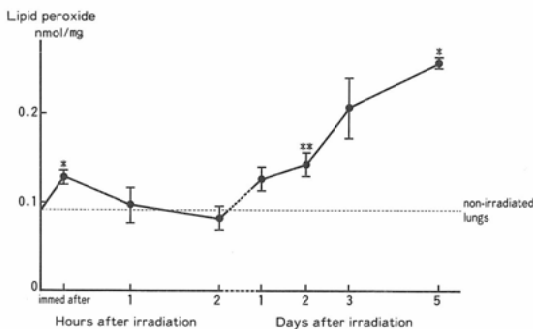


Fig. 1 Changes of lipid peroxide in the lungs of mice after 10Gy whole-body irradiation. Values are means $\pm$ SD(n=5-6).

\* $p < 0.01$ , \*\* $p < 0.05$ ; 10Gy irradiated lungs versus non-irradiated lungs

## 実験結果

### I. 肺内過酸化脂質, GSH pex.活性, LTC<sub>4</sub>および LTD<sub>4</sub>の変動

肺組織中の過酸化脂質量は、肺の単位質量当りのモル数で表し、その変動をFig. 1に示した。横軸は、放射線照射後の時間および日数である。これによると、肺内過酸化脂質量は、照射直後に一過性に上昇し、非照射群に比し有意に高い値を呈するが、その後低下して、1時間、2時間後では、非照射群と差を認めない。しかし、経日的には再び有意に増加し、全体的には2相性のカーブを描いた。一方、生体内の過酸化脂質消去酵素であるGSH pex.活性の、照射後の変動をFig. 2に示した。得られたGSH pex.活性は、非照射群をcon-

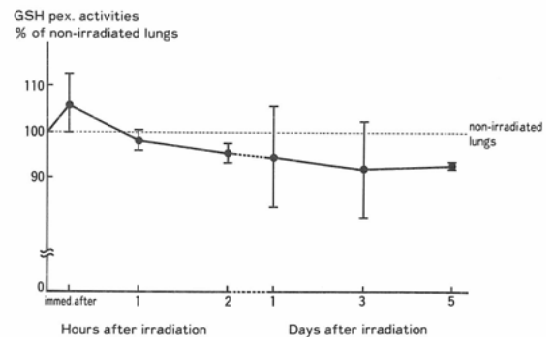


Fig. 2 Changes of GSH pex. activities in the lungs of mice after 10Gy whole-body irradiation. Values are means $\pm$ SD(n=6).

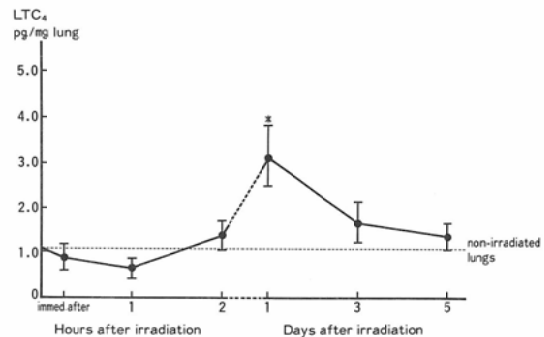


Fig. 3 Changes of LTC<sub>4</sub> in the lungs of mice after 10Gy whole-body irradiation. Values are means $\pm$ SD(n=6-7).

\* $p < 0.05$ ; 10Gy irradiated lungs versus non-irradiated lungs

trol とし, それに対するパーセントで表している. GSH pex. 活性は, 照射直後に一過性に上昇するものの, 照射1時間後からは, 徐々に低下しており, 経日的には非照射群より低値を示した.

つぎにロイコトリエンの変動については, LTC<sub>4</sub>の変動を Fig. 3 に, LTD<sub>4</sub>の変動を Fig. 4

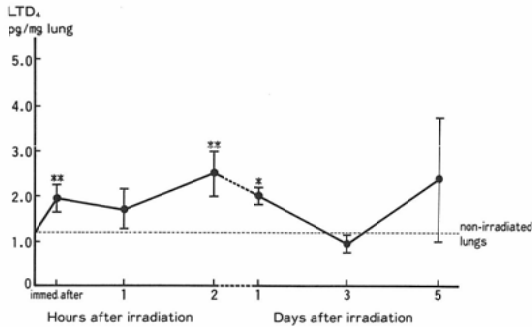


Fig. 4 Changes of LTD<sub>4</sub> in the lungs of mice after 10Gy whole-body irradiation. Values are means  $\pm$  SD (n=6-7).

\*p<0.01, \*\*p<0.05; 10Gy irradiated lungs versus non-irradiated lungs

にそれぞれ示した. 縦軸は, 肺1mg中のLTC<sub>4</sub>およびLTD<sub>4</sub>の量を, pg単位で表したものである. Fig. 3に示すように, LTC<sub>4</sub>は照射後2時間までは非照射群との差を認めないが, 照射後1日目で有意な増加を認める.

一方LTD<sub>4</sub>は照射後増加しており, 照射直後, 2時間後および1日後に, 非照射群に比し有意な増加を示した.

## II. CoQ<sub>10</sub> および Azelastine による放射線肺臓炎軽減に関する組織学的検討

放射線照射後1カ月で, 薬剤非投与群(control群)と薬剤投与群(treatment群)の両群とも屠殺し, 組織学的に検討した.

光顕像ではcontrol群とtreatment群の両群ともに, 肺の小血管にびまん性のうっ血が見られ, 間質結合組織は, 血管周囲で浮腫状となっていた. この変化は, 両群ともに同程度に認められ, 光顕像においては, 両者に明らかな差異はなかった (Fig. 5).

次に電顕像にて, 両群の差異を詳細に比較検討

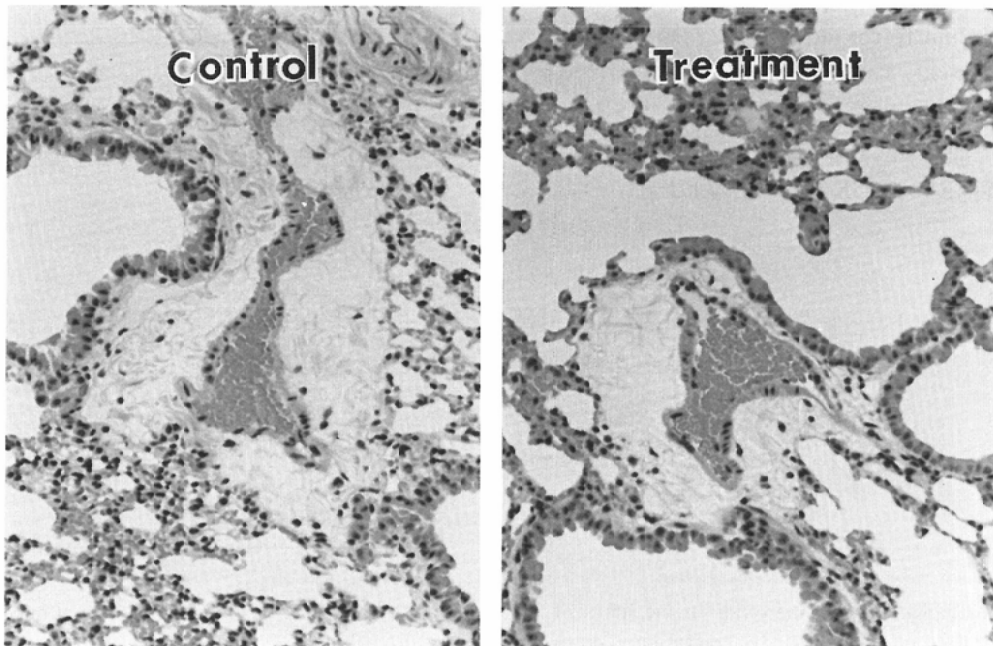


Fig. 5 Histopathological findings of mice lungs 1 month after 10Gy whole-thorax irradiation without (control) or with CoQ<sub>10</sub> and Azelastine (treatment). Congestion and edema in perivascular sheath are seen in both groups.  $\times 100$ .

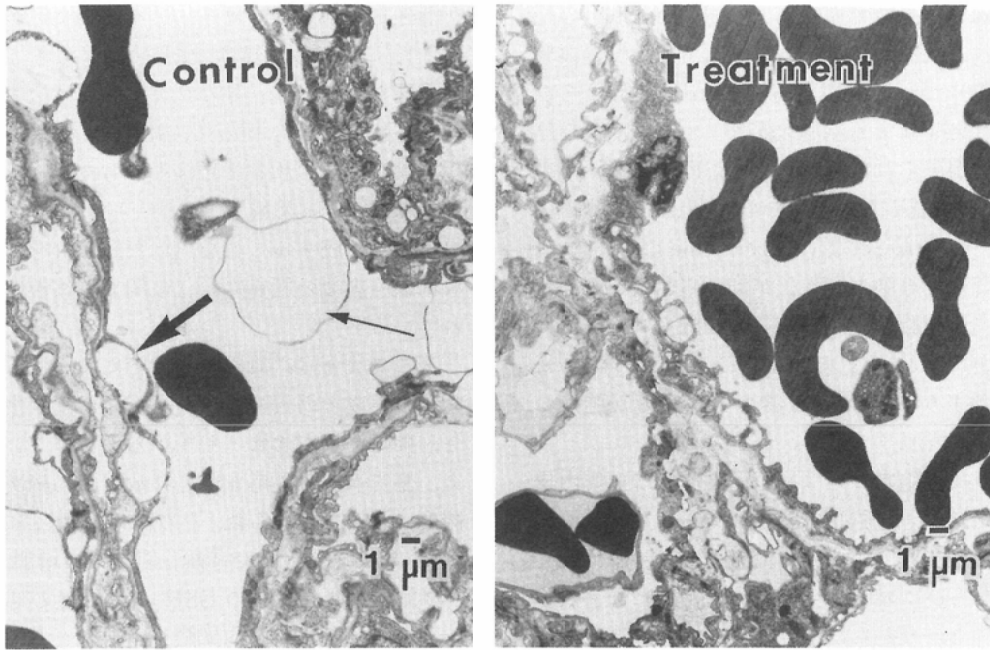


Fig. 6 Electron micrographs of alveolar capillary in mice lungs 1 month after 10Gy whole-thorax irradiation without (control) or with CoQ<sub>10</sub> and Azelastine (treatment). Larger vacuoles (arrows) of capillary endotheliums are seen in control group.

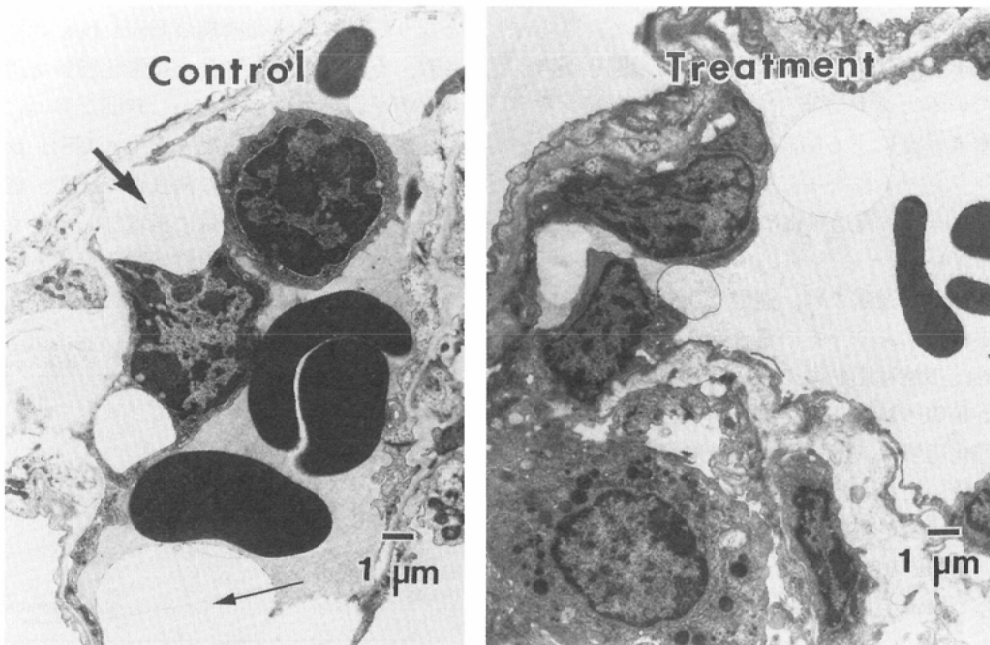


Fig. 7 Electron micrographs of alveolar capillary in mice lungs 1 month after 10Gy whole-thorax irradiation without (control) or with CoQ<sub>10</sub> and Azelastine (treatment). Endothelial cells have formed blebs (arrows) and are separated from the basement membrane. These changes are marked in control group.

した。両群とも血管周囲部で collagen fiber の配列が乱れ、変性が著しく、水腫状であった。血管内皮細胞について検討すると、control 群ならびに treatment 群とも空胞化が著しく、軽度から高度の腫脹が見られた。この変化は Fig. 6 に示すように、両群に認められるものの、treatment 群の方が軽度で、CoQ<sub>10</sub> および Azelastine の投与により、血管内皮細胞の空胞化が抑えられていた。また血管内皮細胞の基底膜からの剝離も、両群に共通して見られた所見であるが、これについても Fig. 7 のように、control 群の方が程度が強かった。

肺胞上皮細胞の変化は、I 型細胞では血管内皮細胞と同様に、空胞化と腫脹が見られたが、両群で差はなかった。また II 型肺胞上皮細胞では、control 群ならびに treatment 群とも、特に顕著な変化は認められなかった。

### 考 察

過酸化脂質は不飽和脂肪酸の過酸化によって生成され、細胞膜を障害する事により細胞の機能を破壊すると言われている<sup>3)</sup>。このため動脈硬化、糖尿病、脳血管障害等の種々の疾患において、さらには老化や発癌においても過酸化脂質の関与が考えられている<sup>4)</sup>。呼吸器疾患においても、オゾンや二酸化窒素曝露による肺障害<sup>13)14)</sup>や、ブレオマイシンやパラコートによって引き起こされる間質性肺炎<sup>15)16)</sup>等は、脂質過酸化に由来することが明らかとなっている。

しかしながら通常では、過酸化脂質に対する防御系が生体内にあり、その毒性から身を守っている。即ち、不飽和脂肪酸の過酸化反応は CoQ<sub>10</sub> や Vitamin E 等の抗酸化剤で抑制され、また生成された過酸化脂質は、GSH pex.をはじめとする抗酸化酵素によって分解される<sup>4)</sup>。従って過酸化脂質が増加し生体内で毒性を表すには、その生成と消去の動的平衡が破れるような、脂質過酸化反応の亢進もしくは消去系の減弱が、前提条件として必須である。

この過酸化脂質の生成は、前述したように不飽和脂肪酸の過酸化によって起こるが、その反応の開始には、不飽和脂肪酸が酸素の少なくとも一方

が活性化、即ちラジカルによる連鎖反応が必要である<sup>4)</sup>。ここで放射線は、生体内で水分子と反応して OH<sup>•</sup>、H<sup>•</sup>、e<sub>aq</sub><sup>-</sup>等のラジカルを産生することが知られている<sup>5)</sup>。従って、放射線照射により過酸化脂質が生成されることは十分考えられる。実際、Horgan ら<sup>17)</sup>が X 線照射したマウスの組織に過酸化物が生成することを見いだしたのをはじめ、放射線照射後の脂質過酸化に関する報告は散見されている<sup>18)~20)</sup>。

そこで我々は、放射線照射肺においても過酸化脂質の生成と消去のバランスが崩れて産生が増加し、肺障害を引き起こしているのではないかと考え、脂質過酸化反応を中心に放射線肺臓炎の発症機序について検討した。その結果 Fig. 1 に示すように、マウス照射肺で過酸化脂質量の増加と、Fig. 2 のように消去酵素の GSH pex. 活性の低下が認められた。そこで肺内過酸化脂質量と GSH pex. 活性の変動を、生体内脂質過酸化および消去反応の立場から比較検討するため、両者の変動を Fig. 8 にまとめ対比した。これによると、照射により一時的に脂質過酸化の亢進が起こるが、それが誘引となり、生体内防御機構の GSH pex. 活性が賦活され、その後の生成された過酸化脂質を消去し動的平衡を保っている。しかし時間が経つにつれ、生体内の抗酸化物の枯渇とともに GSH pex. 活性が低下し、過酸化脂質の消去ができず、経日的に肺内過酸化脂質量が有意に再増加していく事が推測される。このような脂質過酸化反応と生体内防

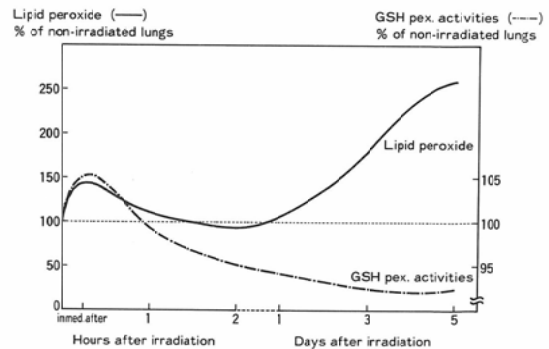


Fig. 8 Correlative changes of lipid peroxide with GSH pex. activities in the lungs of mice after 10Gy whole-body irradiation.



御系との変動は、二酸化窒素吸入時にも同様の動きを示しており<sup>21)</sup>、両者の動的平衡が崩れることにより、過酸化脂質の毒性が表れるものと考えられる。

この生成された過酸化脂質は、それ自体で強い細胞障害作用を有しているが、アラキドン酸カスケードと密接な関係を持っていることが知られている<sup>6)</sup>。このうちリポキシングナーゼ代謝産物のロイコトリエン<sup>78)</sup>は、多彩な生理活性を有するため近年特に注目されてきたものであり、この中でも LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub> は従来 SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis) と呼ばれていたものの一部で、アレルギー疾患とくに気管支喘息と関連して研究が進められている。その主な薬理作用は気管支収縮作用、気管支粘液分泌作用、冠血管拡張作用等多くのものがあるが、血管透過性亢進作用も強く、LTC<sub>4</sub> はヒスタミンの 5~100 倍強力で、LTD<sub>4</sub> は LTC<sub>4</sub> よりさらに 10 倍強いとされ<sup>22)</sup>、炎症起因物質としての役割も大きい。

そこで我々は、放射線照射後肺内でロイコトリエンが産生され、肺障害を惹起しているのではないかと考え、マウス照射肺内でのロイコトリエンの変動を測定した。その結果、Fig. 3, Fig. 4 に示すように照射後肺内で LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub> の有意な上昇を認め、ロイコトリエンの放射線肺障害への関与が示唆された。

放射線肺障害は病理学的、放射線診断学的に、放射線肺臓炎と呼ばれる早期の炎症反応が主体である時期と、後期の線維化を主体とした放射線肺線維症とに分けられる<sup>1)</sup>。ここで線維化は一連の炎症過程の終末像であるので、放射線肺障害の発症機序の本質は、むしろ放射線肺臓炎にあると考えられる。このような観点から、放射線照射後の肺組織の早期からの病理学的変化は、光顕はもちろん電顕をはじめ詳細に検討されてきた<sup>23)~26)</sup>。その結果、血管内皮細胞の障害と血管透過性亢進による滲出性変化が放射線照射後最も早期に見られ、放射線肺臓炎が血管内皮細胞の障害から始まると考えられている<sup>23)24)26)</sup>。即ち、血管内皮細胞の腫大、空胞形成、基底膜からの剝離が起こり、露出した基底膜に血小板が凝集し血栓を作る。また

血管透過性も亢進し浮腫、fibrin の沈着も起こってくる。それ以外にも肺胞上皮細胞、特に Type II 細胞の腫大変性<sup>27)28)</sup>や、アレルギー性機序<sup>26)</sup>等が複雑に絡み合って、最終的に線維化へ移行すると考えられている。

しかし、これらの病理学的な検討が詳細に成されている一方、そのような現象を引き起こすような液性因子の変動を、放射線的作用に基づいて解析したものはむしろ少ない。今回我々は、放射線照射後に肺内過酸化脂質の増加を認めたが、過酸化脂質に強い細胞障害作用があること、また内皮細胞の障害が組織学的に認められる時期が 1~2 日であり<sup>23)24)</sup>、今回の実験結果の過酸化脂質が有意に増加してくる時期に一致することを考え合わせると、過酸化脂質が放射線肺臓炎の発症の trigger となっている可能性は非常に高い。

また過酸化脂質は、血小板凝集抑制作用のある prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) の産生を阻害する<sup>29)</sup>ことから、内皮細胞自体の障害に加え、血小板血栓の形成にも関与していると思われる。さらに、過酸化脂質は collagen の cross-linking を促進し<sup>30)</sup>、collagenase に抵抗性をもたらず<sup>31)</sup>作用もあり、それ自体、線維化を惹起していると考えられる。

次にロイコトリエンに関しても、照射後有意に増加することが示されたが、これが強い血管透過性亢進作用を有していることは前述の通りである。そのため、放射線照射後の早期の病理学的所見である血管透過性亢進、浮腫がこのロイコトリエンによって引き起こされている可能性は非常に高く、ロイコトリエンの増加も、放射線肺臓炎の発症機序に大きな役割をはたしていると考えられる。

以上、マウス照射肺を用いた検討から、過酸化脂質とロイコトリエンが、放射線肺臓炎の発症初期における重要な液性因子である可能性を示した。

次にこれらの結果をふまえて、過酸化脂質とロイコトリエンの産生を抑制することにより放射線肺臓炎を軽減、予防できるか組織学的に検討した。過酸化脂質の産生を抑制するため抗酸化剤として CoQ<sub>10</sub> を、ロイコトリエン産生を抑制するため



Azelastineを用いた。

CoQ<sub>10</sub>はミトコンドリア電子伝達系の構成成分の一つで、脂質過酸化抑制作用のほか、生体膜を保護する作用を有している。そのため心不全や虚血性心疾患をはじめとして、臨床的に幅広く使用されている薬である<sup>32)~34)</sup>。またAzelastrineは、ロイコトリエンやヒスタミンの産生ならびに遊離を抑制する作用があり、気管支喘息等のアレルギー疾患に用いられている薬である<sup>35)36)</sup>。

今回の検討では、Fig. 5のように光顕像では非投与群と差を認めないものの、電顕像を用いた詳細な比較では、薬剤投与群の方が障害が軽微であった。即ちFig. 6, 7に示すように、CoQ<sub>10</sub>とAzelastrineを投与した群では、血管内皮細胞の空胞化や基底膜からの剝離が軽度抑えられていた。これらの変化は、放射線肺臓炎の初期変化として特徴的であるため、この二剤を用いることにより、放射線肺臓炎が軽度抑えられることが認められた。

実際の放射線治療では分割照射が通常であるため、今後臨床応用するには、有効な投与量、投与方法を検討する必要があるが、これらの薬剤を用いることにより、放射線肺臓炎については放射線肺線維症の予防、軽減が可能と考える。またその障害が減少することにより、放射線治療成績のより一層の向上や、適応範囲の拡大が期待できる。

#### まとめ

放射線肺臓炎の発症機序を解明するために、マウスを用いて、脂質過酸化の立場より基礎的研究を行ない以下の結論を得た。

I. 肺内過酸化脂質、GSH pex.活性およびロイコトリエン(LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>)の放射線照射による変動

1) 照射直後で一過性の過酸化脂質量の有意な増加が見られたが、以後低下し、非照射群と差を認めなかった。しかし2日目以降では、GSH pex.活性の低下とともに過酸化脂質量は再び有意に増加した。

2) LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>は照射後有意に増加した。

3) 以上より過酸化脂質とロイコトリエンが、照射肺内での炎症機序に関与しており、放射線肺臓

炎の発症原因の一つであることが示唆された。

II. 過酸化脂質抑制薬(CoQ<sub>10</sub>)およびロイコトリエン産生抑制薬(Azelastine)による、放射線肺臓炎の軽減効果

1) 光顕像では、薬剤投与群と非投与群の両群ともに血管周囲の浮腫が見られ、差を認めなかった。

2) 電顕像では、薬剤投与群の方が、血管内皮細胞の空胞化や基底膜からの剝離が軽度であった。

3) 以上より放射線肺臓炎の軽減ないし予防に、上記薬剤が有用であると考えられた。

稿を終えるにあたり、本実験に多大な御指導と御援助をいただいた神戸大学医学部公衆衛生学教室の住野公昭教授、三尾隆弥先生に深甚なる謝意を表します。また終始御協力いただいた教室の諸先生方をはじめ、薬剤の提供をしてくださったエーザイ株式会社に深謝いたします。

なお本論文の要旨は第46回日本医学放射線学会総会(1987年、東京)、第28回日本肺癌学会総会(1987年、大阪)に於て発表した。

#### 文 献

- 1) Spencer H: Pathology of the lung. 2nd ed. 472-479, 1969, Pergamon, New York
- 2) 河野通雄, 吉田祥二, 松本寿之介, 他: 放射線肺線維症—放射線学的診断法を中心に—, 肺と心, 21: 38-46, 1974
- 3) Tappel AL: Lipid peroxidation damage to cell components. Fed Proc. 32: 1870-1874, 1973
- 4) 内山 充, 松尾光芳, 嵯峨井勝: 過酸化脂質と生体, 1985, 学会出版センター
- 5) Hall EJ著, 浦野宗保訳: 放射線科医のための放射線生物学, 8-9, 篠原出版, 1980
- 6) Lands WEM, Marshall PJ, Kulmacz RJ: Hydroperoxide availability in the regulation of the arachidonate cascade. Adv Prosta Thromb Leukotr Res 15: 233-235, 1985
- 7) Samuelsson B: Leukotrienes, mediators of immediate hypersensitivity reactions and inflammation. Science 220: 568-575, 1983
- 8) 清水孝雄: ロイコトリエン研究の最近の進歩, 代謝, 24: 203-214, 1987
- 9) Ohishi N, Ohkawa H, Miike A, et al: A new assay method for lipid peroxides using a methylene blue derivative. Biochem Int 10: 205-211, 1985
- 10) Little C, Olinescu R, Reid KG, et al: Properties and regulation of glutathione peroxidase. J Biol Chem 245: 3632-3636, 1970
- 11) Lowry OH, Rosenbrough NJ, Farr AL, et al: Protein measurement with the folin phenol

- reagent. *J Biol Chem* 193: 265—275, 1957
- 12) 小林岳丸, 票本文彦, 桜井兵一郎, 他: ヒト末梢血液中 LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>の測定—HPLC および RIA 法の併用—, *アレルギー*, 34: 688, 1985
  - 13) Goldstein BD, Buckley RD, Cardenas R, et al: Ozone and vitamin E. *Science* 605: 605—606, 1970
  - 14) Thomas HV, Mueller PK, Lymann RD: Lipoperoxidation of lung lipids in rats exposed to nitrogen dioxide. *Science* 159: 532—534, 1967
  - 15) 山中直樹, 加藤武俊, 太田和雄: 制がん剤の薬物代謝と副作用—特に Bleomycin の作用機序と副作用について—, *癌と化学療法*, 3: 1139—1146, 1976
  - 16) Bus JS, Aust SD, Gibson JE: Superoxide- and singlet oxygen-catalyzed lipid peroxidation as possible mechanism for paraquat toxicity. *Biochem Biophys Res Commun* 58: 749—755, 1974
  - 17) Horgan VJ, Philpot JSL: Attempted estimation of organic peroxides in X-irradiated mice. *Br J Radiol* 27: 63—72, 1954
  - 18) Konings AWT, Drijver EB: Radiation effects on membranes. I. Vitamin E deficiency and lipid peroxidation. *Radiat Res* 80: 494—501, 1979
  - 19) Dancewicz AM, Mazanowska A, Gerber GB: Late biochemical changes in the rat lung after hemithoracic irradiation. *Radiat Res* 67: 482—490, 1976
  - 20) 橋村孝久, 米沢和之, 広田佐栄子, 他: 放射線照射後のマウス肺における脂質過酸化, *日本医学会誌*, 47: 326—328, 1987
  - 21) Sagai M, Ichinose T, Kubota K: Studies on the biochemical effects of nitrogen dioxide. *Toxicol Appl Pharmacol* 73: 444—456, 1984
  - 22) Ueno A, Tanaka K, Katori M, et al: Species difference in increased vascular permeability by synthetic leukotriene C<sub>4</sub> and D<sub>4</sub>. *Prostaglandins* 21: 637—648, 1981
  - 23) Adamson IYR, Bowden DH, Wyatt JP: A pathway to pulmonary fibrosis; An ultrastructural study of mouse and rat following radiation to the whole body and hemithorax. *Am J Pathol* 58: 481—498, 1970
  - 24) Phillips TL: An ultrastructural study of the development of radiation injury in the lung. *Radiology* 87: 49—54, 1966
  - 25) Madrazo A, Suzuki Y, Chung J: Radiation pneumonitis; ultrastructural changes in the pulmonary alveoli following high doses of radiation. *Arch Pathol* 96: 262—268, 1973
  - 26) 小島国次: 放射線肺炎, *医学のあゆみ*, 60: 591—596, 1967
  - 27) Penny DP, Rubin P: Specific early structural changes in the lung following irradiation. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2: 1123—1132, 1977
  - 28) Travis EL, Harley RA, Fenn JO, et al: Pathologic changes in the lung following single and multi-fraction irradiation. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2: 475—490, 1977
  - 29) Allen JB, Sagerman RH, Stuart MJ: Irradiation decreases vascular prostacyclin formation with no concomitant effect on platelet thromboxane production. *Lancet* 28: 1193—1196, 1981
  - 30) Sundhlof F, Visapaa A, Bjorkstem J: Cross-linking of collagen in the presence of oxidizing lipid. *Lipids* 13: 755—757, 1978
  - 31) Vater CA, Harris ED Jr, Siegel RC: Native cross-links in collagen fibrils induce resistance to human synovial collagenase. *Biochem J* 181: 639—645, 1979
  - 32) 神原徳久, 佐竹辰夫, 田中雅嗣, 他: 酸素暴露による肺ミクロゾーム障害と Coenzyme Q<sub>10</sub> の効果, *臨床と研究*, 59: 3510—3512, 1982
  - 33) Narabayashi H, Takeshige K, Minakami S: Alteration of inner-membrane components and damage to electron-transfer activities of bovine heart submitochondrial particles induced by NADPH-dependent lipid peroxidation. *Biochem J* 202: 97—105, 1982
  - 34) Guarnieri C, Muscari C, Manfroni S, et al: The effect of treatment with Coenzyme Q<sub>10</sub> on the mitochondrial function and superoxide radical formation in cardiac muscle hypertrophied by mild aortic stenosis. *J Mol Cell Cardiol* 19: 63—71, 1987
  - 35) 谷口勝彦, 浦上美鈴, 高中敏一郎: 抗アレルギー系薬物の多形核白血球機能に及ぼす作用—アラキドン酸遊離, スーパーオキシドアニオン産生阻害効果—, *日薬理誌*, 90: 97—103, 1987
  - 36) Katayama S, Tsunoda H, Sakuma Y, et al: Effect of azelastine on the release and action of leukotriene C<sub>4</sub> and D<sub>4</sub>. *Int Archs Allergy Appl Immun* 83: 284—289, 1987