

Title	14.1 MeV 速中性子および 180kVp X線照射による幼若, 成熟マウスの LD-50 の経時的変動について
Author(s)	山本, 修
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1967, 26(10), p. 1361-1371
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15481
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

14.1 MeV 速中性子および 180kVp X 線照射による幼若、 成熟マウスの LD-50 の経時的変動について

広島大学原爆放射能医学研究所障害基礎部門（主任 竹下健児教授）

山 本 修

（昭和40年6月3日受付）

On the Variation of LD-50 in Time after 14.1 MeV Fast Neutrons- and 180 kVp
X-Rays -Irradiation for Young and Adult Mice

by

Osamu Yamamoto

Department of Radiation Biology,

Research Institute for Nuclear Medicine and Biology,

Hiroshima University,

Hiroshima, Japan

(Director: Prof. K. Takeshita)

Four week and 8 week old mice were exposed to 14.1 MeV fast neutrons and 180 kVp X-rays to demonstrate post irradiation changes in young and adult animals.

LD 50/30 has been generally used to evaluate relative biological effectiveness of radiation. In addition to central nervous system death, intestinal death and bone marrow death are acute effects. LD 50/30 includes both intestinal death and the bone marrow death, and does not indicate the effect of each separately when each appears by different degrees.

This investigator advocated LD50/9 for observation of intestinal death, especially for mice irradiation experiments. Results including mortality, body weight change and the RBE value were observed following irradiation.

Though it is difficult to establish clearly the RBE value for bone marrow injury, it was more marked in the adult than in the young animals on comparison of RBE values for LD50/9 and LD50/30. This was supported by the following findings. In the case of fast neutrons- and X-rays-irradiation, the ratio of the young to adult is about 0.90 for LD50/9. This ratio for LD50/30 decreases further in the case of neutron-irradiation. In the case of X-rays it is on the contrary.

The decrease in absorption dose in bone marrow is responsible, since the effect on bone is smaller in the young than in the adult animal.

緒 論

生物学的効果の基準の一つとして、LD₅₀ に関して一般に 30日、即ち LD_{50/30} が用いられている。しかしながら放射線障害急性致死の原因は、

中枢神経死を除いて消化管障害と造血機能障害の二者があり、その影響のあらわれに、照射後時間の異なりがあることも知られている。LD_{50/30} を用いる場合はこの両者の影響が含まれることにな

るが、もし放射線種によつてそれぞれの障害の影響度が異なる場合、消化管障害ならびに造血機能障害にたいしてそれぞれのRBEが算出されることがのぞましい。この論文で問題にしたいのは、この両者を分離して、少なくとも第一次に生ずる消化管障害による致死だけでも分離して、一つの効果比較ができないものだろうかという一つの試みである。

研究材料および研究方法

幼若マウスとして4週令および成熟マウスとして8週令を使用した。いずれもCF# 1系のものである。成熟マウスは雄 30 ± 2 g, 雌 25 ± 2 g, 幼若マウスは雄 15 ± 2 g, 雌 12.5 ± 2 gを選別, 1群20~40匹を5匹もしくは10匹を単位として全身照射にふした。

照射条件は下記の通りである。

X線：東芝製KXC18—2型

25 mA 180 kVp, フィルター 0.5 mmCu
+ 0.5 mmAl

(HVL 1.18 mmCu), 50 R/min

中性子：東芝製 NS-H 型

3~10 rads/min

上記マウスの増殖飼育条件ならびに放射線照射条件の詳細は別報¹⁻³⁾に述べてあるので省略する。

照射後30日目までの死亡率および体重変化を観察, 死亡率—線量関係の回帰直線はプロビット法により第一修正値をもつて作成した。

結果および考察

1. 成熟マウスのLD₅₀の変化

第1—1, 2図に示したのは種々の線量を与えた速中性子とX線の照射後の時間と死亡率との関係である。図からわかるように, 高線量照射の場合は照射数日後の死, すなわち腸障害死が著しいが, 線量低下にともなつて, 10日すぎに死亡ピークが移向する。この傾向は中性子照射の場合に弱く, X線照射の場合に非常に強くでてくる。このことは造血機能障害が中性子に比して, X線のほうに強く現われると考えられる。その理由については, すでに著者が骨の影響として骨髓吸収線量の

理論的計算から考察した⁴⁾⁵⁾。

このように腸障害致死と造血機能障害致死にたいして, 2つの放射線は比例的ではない。換言すれば, LD_{50/30}からみたRBEは腸障害に関して, もしくは造血機能障害に関して単独に表示するものではない。第1—1, 2図の経時的死亡率および第2—1, 2図の体重変化の両面から照射後9日目附近に上記両障害の境界があるように思われる。このことは今までの報告の幾つかの図にもみることができる⁶⁻¹⁰⁾。照射後5日目から30日目までの死亡率—線量関係(第3—1, 2図)の変化をみるに, この回帰直線の変化が, X線の場合, 中性子の場合に比較して非常に著しい。この比較から両放射線のマウスに対する作用の性質が異なるように思われる。LD₅₀の変化をみるに, X線の場合, 9日目附近に特徴がみられる。第4図にこのLD₅₀の照射後30日目までの変化を示したが, X線の場合の7日目附近までは急激に線量値が下降し, 9日ないし10日目まで平衡となるような肩を示し, ふたたび15日目附近まで急激な変化をたどる。これ以後は一定となる。一方, 中性子照射では10日目附近まで僅かな下降をたどり, それ以後は一定となり, まったくその性質に異なりのある

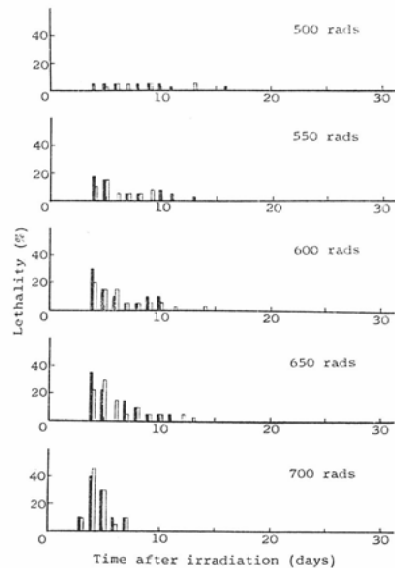


Fig. 1—1. Lethality in adult mice in time after neutrons-irradiation(■ male, □ female).

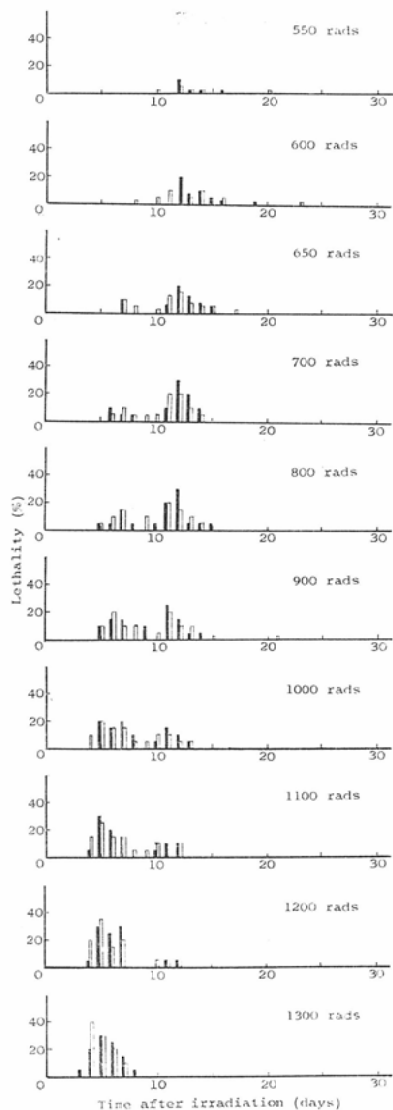


Fig. 1—2. Lethality in adult mice in time after X-rays-irradiation (▨ male, □ female).

ことがわかる。第5図に中性子のX線にたいする照射後5日目から30日目までのRBE値の変化を示したが、非常にきれいな段階図をえがく。このことは第1段階、すなわち8~10日目にかけて初期の腸障害が、また15~20日目以後が造血機能障害が一応一定値をとるところであつて、前者の比較は9日目、両障害を合わせた比較は20日目以後、25日、30日、45日であつても大差はないので習慣にしたがつて30日目をとる。このように2点を

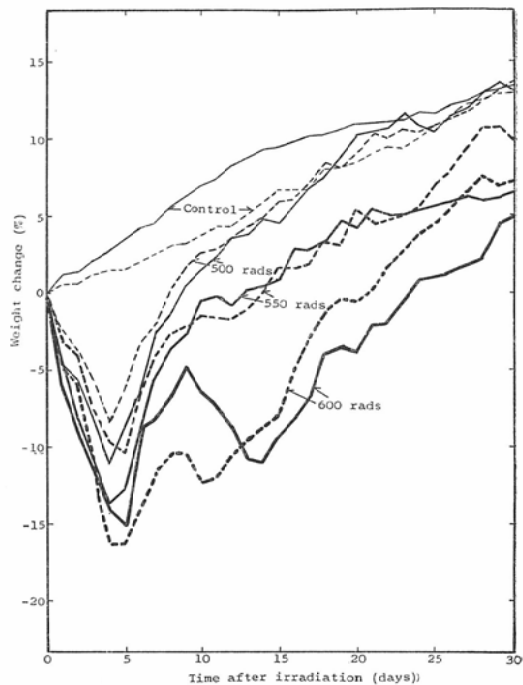


Fig. 2—1. Body weight curves for 30-day survivors in adult mice irradiated with neutrons (— male, - - - female).

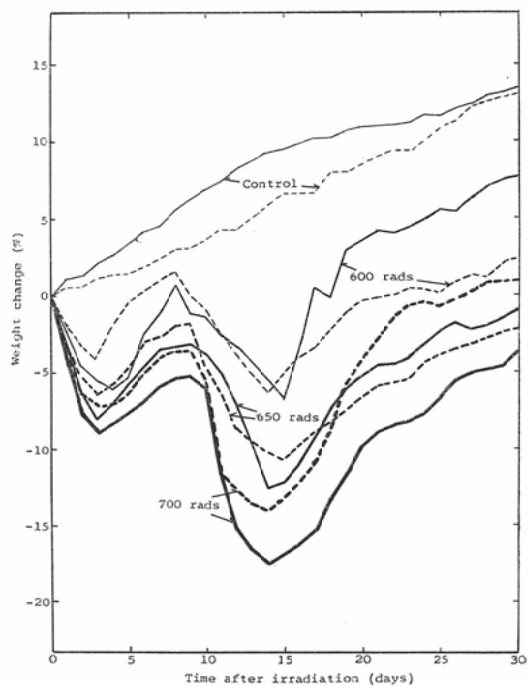


Fig. 2—2. Body weight curves for 30-day survivors in adult mice irradiated with X-rays (— male, - - - female).

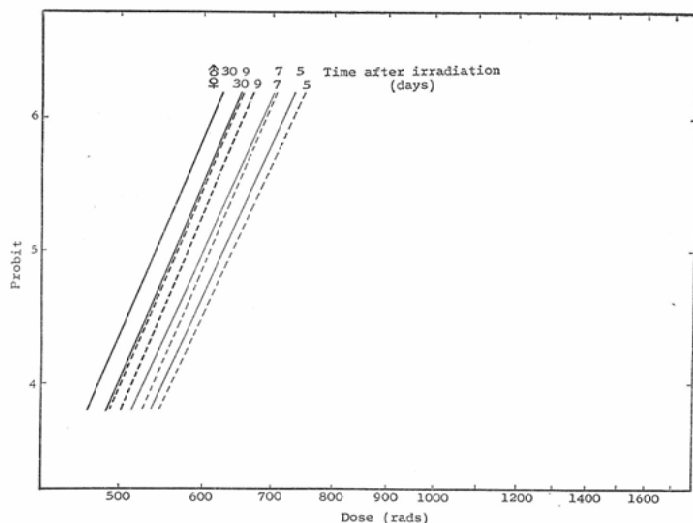


Fig. 3—1. Lethality in adult mice as a function of dose of neutrons in time after irradiation (— male, female).

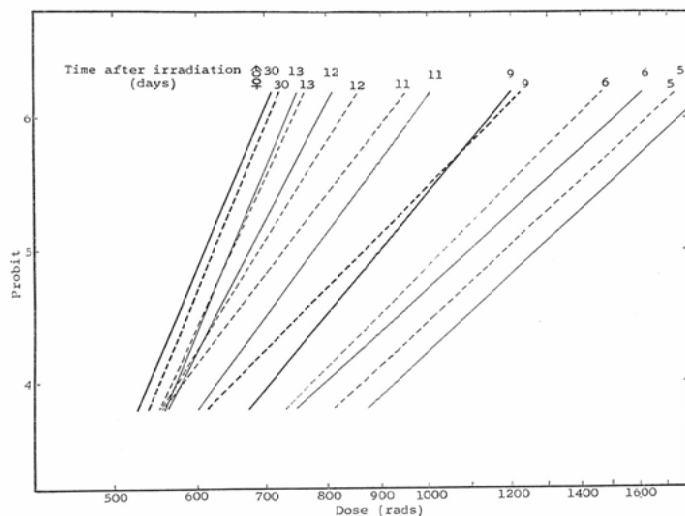


Fig. 3—2. Lethality in adult mice as a function of dose of X-rays in time after irradiation (— male, female).

とればより有意義な放射線種のRBE値の表現となるのではなからうか。

2. 幼若マウスのLD₅₀の変化

一般に幼若動物は成熟したものより感受性が高いとされているが、文献の数は少ない。殆んどX線によつてなされているデータであるが、幼若動物が成熟動物より感受性が高いということについ

て、マウス¹¹⁾¹²⁾とラツテ¹³⁾についての報告がある。一方ラツテで6ヶ月のものより16ヶ月のものの方が感受性が高いというものもあり¹⁴⁾、またマウスで4, 5週間目が最も感受性が高いという報告もある¹⁵⁾。最近、Storer¹⁶⁾は非常に充実した実験で、老成するほど感受性が高くなる結果を得ている。しかし生後100日目までのマウスは使用

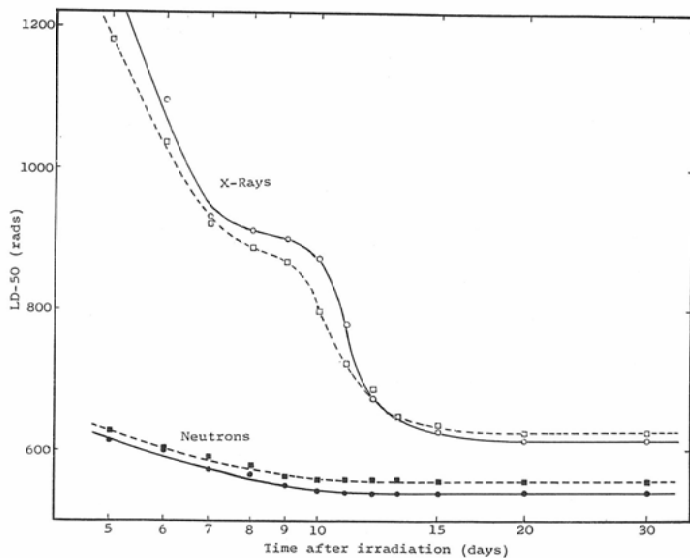


Fig. 4. LD-50 in adult mice in time after neutrons- and X-rays-irradiation (— male, - - - female).

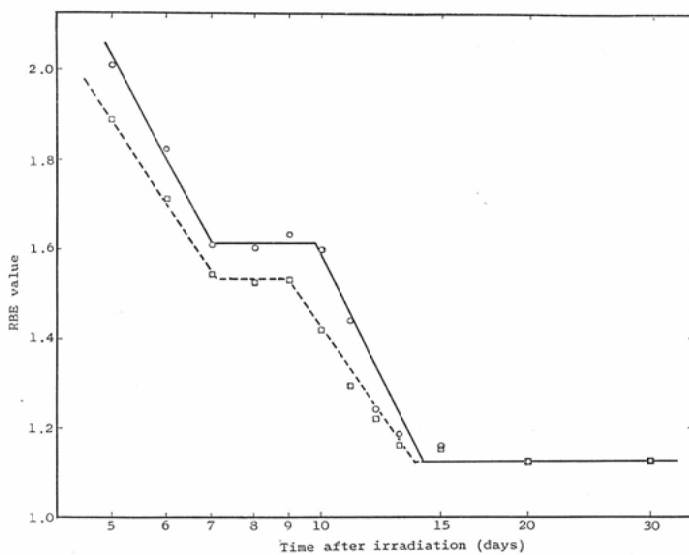


Fig. 5. RBE for fast neutrons to X-rays in adult mice in time after irradiation (— male, - - - female).

されていないので、ここでは比較検討する対象にはならない。著者はマウスのX線照射の場合、4週令と8週令のLD_{50/30}にはTable 1にみるように、あまり異なりがないという結果を得た。しかし、LD_{50/9}で比較すれば4週令が8週令に比し、

はるかに感受性が高いのである。

まず照射後日数と致死率の関係および照射後30日目で生存したマウスの体重変化を、第6-1, 2図および第7-1, 2図に示す。やはり成熟マウスと同様9日目附近を境として腸障害と造血機

Table 1. Regressional equations of LD_{50/9} and LD_{50/30}, and RBE values of fast neutrons to X-rays.

System	Equation	LD-50	RBE
Adult male N-9 Adult male X-9	$E = -45.64 + 18.47 \text{ LogX}$ $E = -21.30 + 8.90 \text{ LogX}$	552 902	1.64
Adult female N-9 Adult female X-9	$E = -47.51 + 19.07 \text{ LogX}$ $E = -18.48 + 7.99 \text{ LogX}$	567 868	1.53
Adult male N-30 Adult male X-30	$E = -45.59 + 18.51 \text{ LogX}$ $E = -45.31 + 18.05 \text{ LogX}$	541 613	1.13
Adult female N-30 Adult female X-30	$E = -47.14 + 19.00 \text{ LogX}$ $E = -48.82 + 19.25 \text{ LogX}$	555 625	1.13
Young male N-9 Young male X-9	$E = -30.03 + 13.01 \text{ LogX}$ $E = -37.74 + 14.76 \text{ LogX}$	493 786	1.59
Young female N-9 Young female X-9	$E = -29.07 + 12.62 \text{ LogX}$ $E = -37.53 + 14.62 \text{ LogX}$	501 780	1.57
Young male N-30 Young male X-30	$E = -30.95 + 13.50 \text{ LogX}$ $E = -42.89 + 17.00 \text{ LogX}$	460 656	1.43
Young female N-30 Young female X-30	$E = -30.12 + 13.13 \text{ LogX}$ $E = -44.12 + 17.41 \text{ LogX}$	473 663	1.40

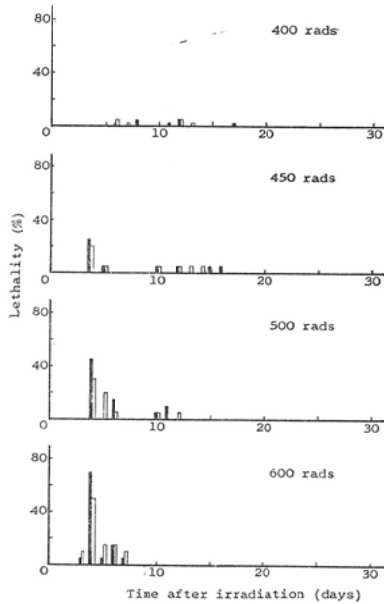


Fig. 6-1. Lethality in young mice in time after neutrons-irradiation (■ male, □ female).

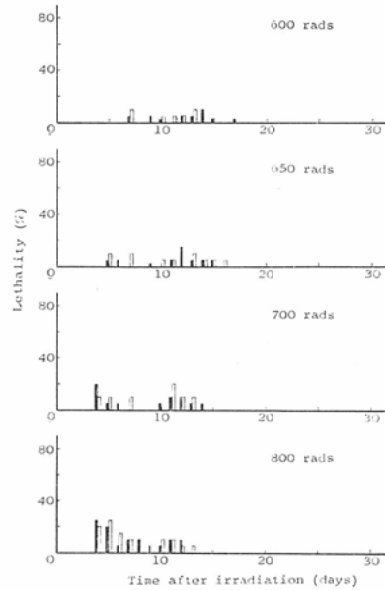


Fig. 6-2. Lethality in young mice in time after X-rays-irradiation (■ male, □ female).

能障害の両者の影響がわかれてみられる。

死亡率—線量関係を経時的にみる時、回帰直線の変化(第8—1, 2図)はやはり成熟マウスの場合と同様、X線のほうが著しいが、成熟マウスに比べるとその変化はかなり低下し、X線に対しては外見上むしろ幼若マウスのほうが抵抗性をもってくる傾向、特に9日目以後の変化が非常に小さ

くなり、いいかえれば造血機能障害の面で効果が少なくなるといえる。このことはLD₅₀の変化(第9図)からもいえるので、9日目までの障害、すなわち腸障害の影響として考えられる時期はX線、中性子共に幼若マウスにたいする障害度は強く、幼若細胞ほど放射線感受性が高いという一般的概念と矛盾するものではない。ところが照

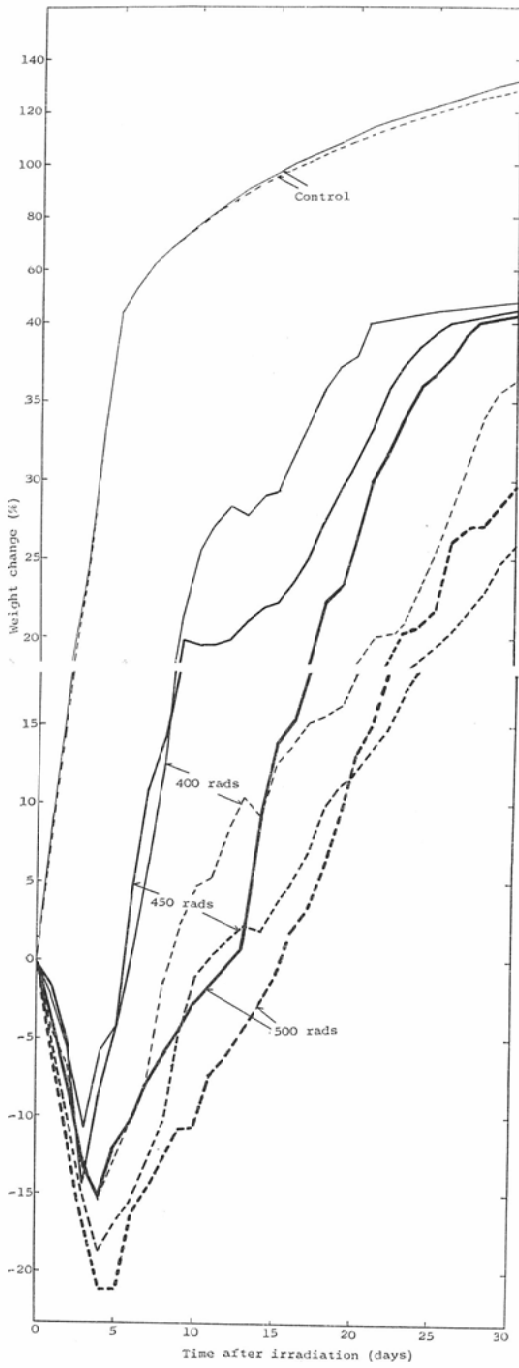


Fig. 7-1. Body weight curves for 30-day survivors in young mice irradiated with neutrons (— male, female).

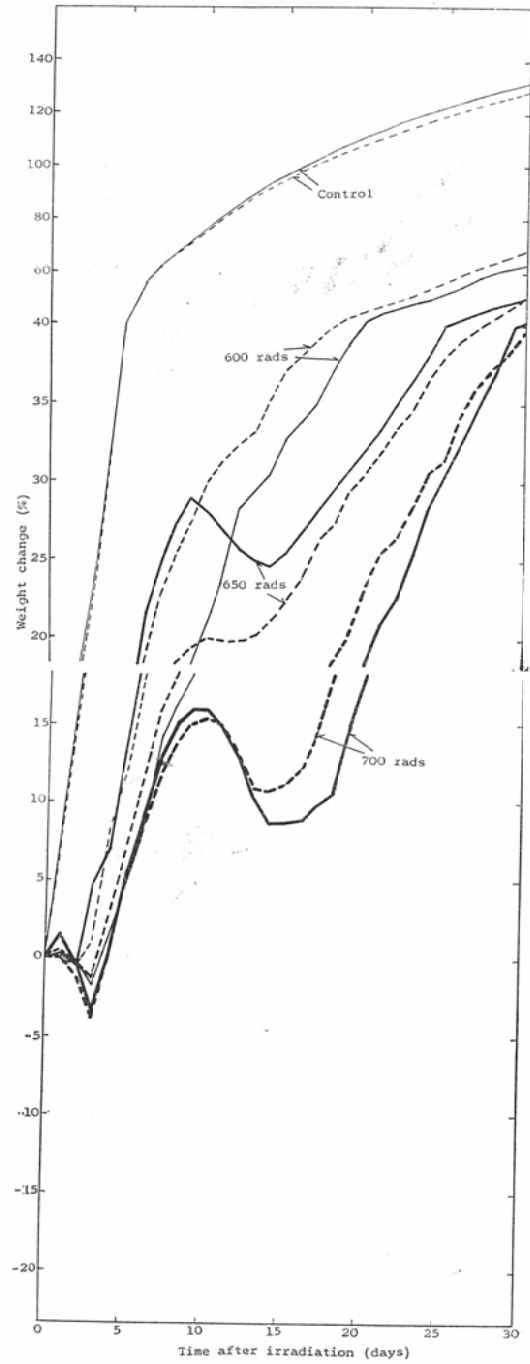


Fig. 7-2. Body weight curves for 30-day survivors in young mice irradiated with X-rays (— male, female).

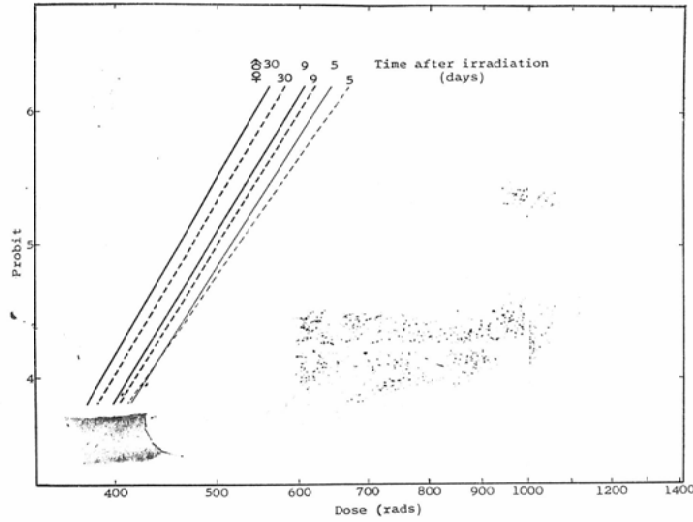


Fig. 8—1. Lethality in young mice as a function of dose of neutrons in time after irradiation (— male, - - - female).

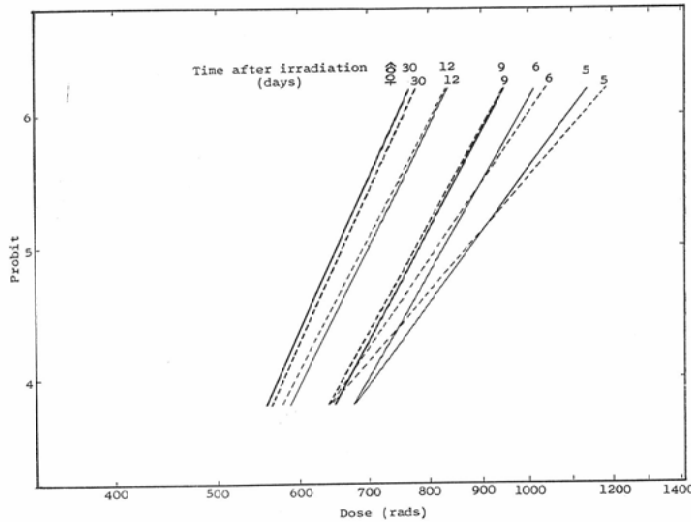


Fig. 8—2. Lethality in young mice as a function of dose of X-rays in time after irradiation (— male, - - - female).

射後9日目以後30日目までの観察領域では、中性子の場合には幼若マウスのほうがより感受性が高くなるが、X線の場合 LD₅₀ は同等の線量となり、相対的に幼若マウスに抵抗性があるか、もしくは成熟マウスのほうが感受性が高いという結果になる。これについて著者は骨髓線量の関係と考える。すなわち骨の影響によつてX線では骨髓線量

が増し、中性子で低下する傾向は骨梁、骨厚の薄少の故に幼若マウスほどなくなつてくると考えられる。そこでX線の造血機能障害にたいする幼若マウスの抵抗性は所謂抵抗性があるのではなく、骨髓吸収線量が低下したからに他ならないと考える。幼若マウスの骨髓細胞はむしろ成熟マウスの骨髓細胞に比べ、放射線感受性は強いと考えるほ

Table 2. Ratio of LD₅₀ in young mice to LD₅₀ in adult mice.

System	$\frac{LD_{50}(\text{Young})}{LD_{50}(\text{Adult})}$
Male N-9	0.89
Female N-9	0.88
Male X-9	0.87
Female X-9	0.90
Male N-30	0.85
Female N-30	0.85
Male X-30	1.07
Female X-30	1.06

うが妥当なのではなかろうか。しかし線量低下があれば障害度が低下することは当然のこととして考えてよいであろう。

次に速中性子のX線にたいするRBE値の変化を第10図に示すが、この変化もまた第5図に示した成熟マウスの場合と同様の傾向をもつ。しかしその変化度はやはり低くなっている。

3. LD_{50/9} と LD_{50/30} の比較

第1表に成熟、幼若マウスのLD_{50/9} およびLD_{50/30}の回帰直線式とそれぞれのLD₅₀と中性子のX線にたいするRBE値を示した。前項までの考察でLD_{50/9}が一応腸障害致死による効果と考え、LD_{50/30}との関係から造血機能障害すなわち

骨髓障害致死の問題にふれてみる。

$$\text{Adult } \delta \quad \gamma_x^n(LD_{50/9}) - \gamma_x^n(LD_{50/30}) = 1.64 - 1.13 = 0.51$$

$$\text{♀ } \gamma_x^n(LD_{50/9}) - \gamma_x^n(LD_{50/30}) = 1.53 - 1.13 = 0.40$$

$$\text{Young } \delta \quad \gamma_x^n(LD_{50/9}) - \gamma_x^n(LD_{50/30}) = 1.59 - 1.43 = 0.16$$

$$\text{♀ } \gamma_x^n(LD_{50/9}) - \gamma_x^n(LD_{50/30}) = 1.57 - 1.40 = 0.17$$

上にLD_{50/9}とLD_{50/30}の差を示した。差が0でないことは骨髓障害に関してはX線の中性子にたいするRBEが1よりも大きい値になることを示す。しかしかかる処理では造血機能障害のRBEを判然と区別して算定することは不可能である。同時に造血機能障害に関してのRBE値が算出されても骨の影響により、また放射線種により、照射線量と骨髓吸収線量の間には異なりが生ずるため、みかけ上のRBE値でしかなく、実際の骨髓線量からのRBE値をもとめるにはかなりの困難があるであろう。

幼若マウスと成熟マウスに関してLD_{50/9}とLD_{50/30}の差をみるに、幼若マウスのほうが差が小

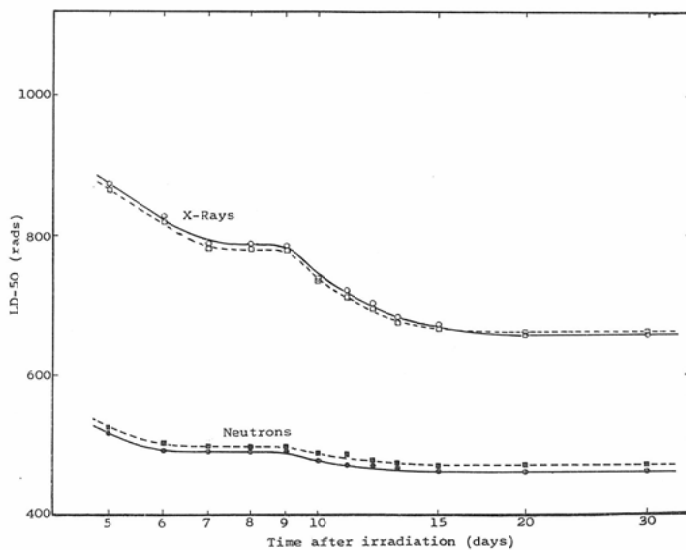


Fig. 9. LD-50 in young mice in time after neutrons- and X-rays-irradiation (— male, female).

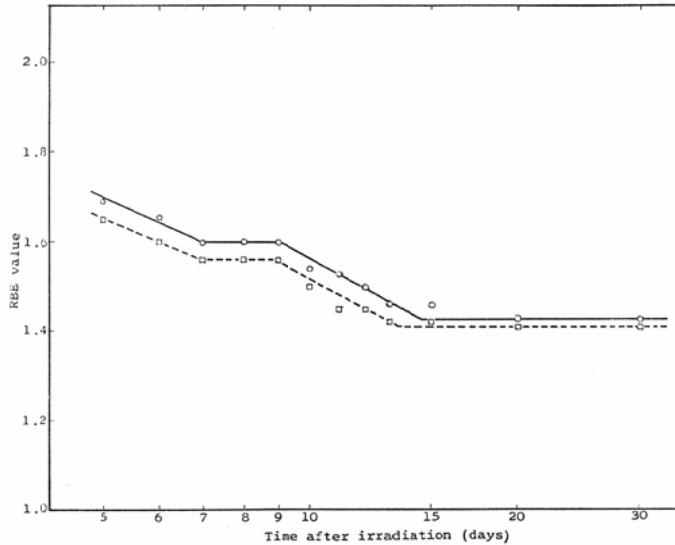


Fig. 10. RBE for fast neutrons to X-ray in young mice in time after irradiation (— male, - - - female).

さい。差が小さいということは、X線と中性子による腸障害比と骨髄障害比の差が小さいということであり、いいかえれば骨髄吸収線量に影響を与える骨の影響が少なくなっていると考えてよいであろう。

ここで今一つの試みをおこなってみる。第2表に中性子、X線についてそれぞれ成熟マウスのLD₅₀値に対する幼若マウスのLD₅₀値の比を示した。X線、中性子ともLD_{50/9}は幼若マウスのほうが感受性が高くなり、両者共約10%の線量の低下がみられる。さらに中性子の場合、LD_{50/9}に比しLD_{50/30}のほうが4%ほど低くなっており、X線では逆に20%高くなっている。骨の有無によって成熟マウスの場合、骨髄吸収線量においてX線では9%の増、中性子では8%の減となる理論的計算値とは数字的には直接比例関係を示さないが、骨の影響により中性子の場合には骨髄吸収線量が低下し、X線の場合には増加するという一つの事実的証明となるのではなかろうか。

結 論

生物学的効果の基準の一つとして、LD_{50/30}が一般に用いられている。しかしながら放射線障害急性致死の原因には、高線量照射の場合の中枢神

経障害を除いて、消化管障害と造血機能障害の二者があるが、その障害度の比が放射線種によつて異なり、各障害の単独比較にはならない。著者は速中性子とX線を用いこのことを検討した。照射後の経時的死亡数、体重減少、LD₅₀の変化、RBE値の変化から照射後9日目を両障害の境界として、消化管障害の比較点にLD_{50/9}を用いることを主張する。

造血機能障害の直接的な単独比較は困難な問題であるが、成熟マウス、幼若マウスのLD_{50/9}およびLD_{50/30}のRBE値の比較から造血機能障害は、幼若マウスよりも成熟マウスに強くでることになる。このことは幼若マウスのLD₅₀値の成熟マウスのLD₅₀値にたいする比がLD_{50/9}ではX線、中性子ともに約10%低下し、LD_{50/30}の中性子照射ではより低下する傾向を示し、X線照射では逆に増加する傾向をとるので、骨の影響が成熟マウスに比し、幼若マウスでは低くなる結果、骨髄吸収線量が低下するのではないかと考える。

謝 辞

この研究を行なうに際し御指導を賜わった当研究部門竹下健児教授、ならびに九州大学医学部基礎放射線医学教室吉永春馬教授に深謝の意を表します。なおマウ

スの飼育，測定に関して労を煩わした八城あき江，茶谷緑，綿貫智佳子の諸嬢ならびに放射線照射に関して援助頂いた砂屋敷忠君に併せて感謝致します。

References

- 1) O. Yamamoto: Atrophy of some organs of young mice following 14.1 MeV fast neutron and X-ray irradiations. *Nipp. Act. Radiol.* **23**, 163—167 (1963).
- 2) O. Yamamoto: 14.1 MeV fast neutron equivalence of whole-body X-irradiation for the growth delay of mice. *Nipp. Act. Radiol.* **23**, 157—162, (1963).
- 3) O. Yamamoto: Atrophy of genital organs of young and adult mice irradiated with 14.1 MeV fast neutrons and 180 kVp X-rays. *Nipp. Act. Radiol.* **26**, 1237—1241 (1966).
- 4) O. Yamamoto: Bone marrow dose in fast neutron irradiation calculated from geometrical bone structure (Part 1). *Nipp. Act. Radiol.* **23**, 146—156, (1963).
- 5) O. Yamamoto: Bone marrow dose in fast neutron irradiation calculated from geometrical bone structure (Part 2). *Nipp. Act. Radiol.* **26**, 446—453 (1966).
- 6) E.F. Riley, T.C. Evans, R.B. Rhody, P.J. Leinfelder and R.D. Richards: The relative biological effectiveness of fast neutron and X-radiation. Survival and cataract studies of Swiss Mice. *Radiology* **67**, 673—685, (1956).
- 7) H.H. Vogel, J.W. Clark, D.L. Jordan, N. Bink and V.M. Story: *Argonne National Laboratory Report ANL 5247*, 3—42, (1954).
- 8) H.H. Vogel, J.W. Clark and D.L. Jordan: Comparative mortality following single wholebody exposures of mice to fission neutrons and Co⁶⁰ gamma-rays. *Radiology* **68**, 386—398, (1957).
- 9) H.H. Vogel, J.W. Clark and D.L. Jordan: Comparative mortality after 24 hour, whole-body, exposures of mice to fission neutrons and Cobalt-60 gamma-rays. *Radiation Res.* **6**, 460—468, (1957).
- 10) S. Sawada: Comparative studies on the lethal effects of X-ray, Co⁶⁰ gamma-ray, and 14.1 MeV fast neutron on mice. *Nipp. Act. Radiol.* **23**, 1085—1093, (1963).
- 11) H.L. Abrams: Influence of age, body weight, and sex on susceptibility of mice to the lethal effects of X-radiation. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **76**, 729—732, (1951).
- 12) H.I. Kohn and R.F. Kallman: Age, Growth, and the LD₅₀ of X-rays. *Science* **124**, 1078. (1956).
- 13) H.I. Kohn: Effect of immaturity, hypophysectomy and adrenalectomy upon changes in blood plasma of rat during acute radiation syndrome. *Am. J. Physiol.* **165**, 43—56, (1951).
- 14) J.B. Hursh and G.W. Casarett: The lethal effect of acute X-irradiation on rats as a function of age. *Brit. J. Radiol.* **29**, 169—171, (1956).
- 15) H. Quastler: Studies on roentgen death in mice. II. Body weight and sensitivity. *Am. J. Roentgenol.* **54**, 457—461, (1945).
- 16) J.B. Storer: Radiation resistance with age in normal and irradiated populations of mice. *Radiation Res.* **25**, 435—459, (1965).