



Title	X線の毛細血管に及ぼす影響について
Author(s)	金子, 稜威雄
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1976, 36(5), p. 425-432
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15750
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

X線の毛細血管に及ぼす影響について

東邦大学医学部放射線医学教室

(東邦大学大橋病院放射線科医長：森谷 寛教授)

金子稜威雄

(昭和50年3月7日受付)

(昭和51年1月24日最終原稿受付)

Effect of X-ray irradiation on the capillaries

Itsuo Kaneko

Department of Radiology, Toho University School of Medicine
(Toho University Ohashi Hospital, Director: Prof. H. Moriya)

Research Code No.: 404

Key Words: Radiation injury, Damage of irradiated capillary, Micro-angiography

Radiation injury of capillaries was studied by irradiating 200 kVp x-rays on mouse ears. The ears were irradiated with 1000 to 9000 R each, and were examined by angiography, microscopic vital observation, and with pathological sections. The observation period was 4 to 70 days after irradiation, and the following results were obtained.

- 1) There were vascular changes such as dilatation, narrowing, tortuosity, and new vascular formation, except in the case of 1000 R irradiation.
- 2) For more than 3000 R irradiation, the maximum change occurred in the 4th week after irradiation. However, with more than 5000 R irradiation, the vessels in the central part of the field disappeared after the maximum change. Collateral vessels were observed around the irradiated field, and the quantity was proportional to the dose.
- 3) Injured capillaries did not recover after more than 5000 R irradiation.

緒言

放射線の発見は医学に大きな利益をもたらしたが、反面、放射線治療後の放射線障害が重要な課題となつている。1895年のX線発見の翌年にはすでにX線皮膚炎の報告がある。近年、放射線治療にはX線、 γ 線の他に、中性子線などの粒子線も利用されるようになり、放射線感受性の低い腫瘍の治療も積極的に実施されるようになってきた。

しかし、放射線治療後、数カ月、時には数年を経て発生する正常組織の晩期障害を軽減させるこ

とは患者の社会復帰の上で、重要な課題である。特に放射線晩期障害の成立には組織、細胞の環境を維持する血管、間質系が重要な役割を演ずると考えられている。

X線照射後の組織微小血管系の変化を経時的に、特に形態変化を中心に追究した。

実験方法

6～8週齢のC-57BL系の雄マウスを用いて実験を行つた。

すなわち、マウスの右側耳殻にX線を照射し、

皮膚反応、生体鏡検による血管の変化、血管造影による形態変化、ならびに病理組織変化を検討した。

(1) X線照射方法

マウスの右側耳殻中央に、直径 0.7cmの照射野を設定し、厚さ 4mmの鉛板により照射野周囲を遮蔽し、左側耳殻は対照とした。

照射の際、動物に Nembutal の10倍生理食塩水 0.01ml/g を腹腔内注射して麻酔し、耳殻、および躯幹を celo-tape で照射台に固定した。

X線照射は 200kVp, 20mA, 0.5mmCu + 0.5mmAl (H.V.L. 1.2mmCu) filter, F.S.D 25cmの条件で行った。線量率は 400R/min で、Simens 製 Universal dosimeter により線量をモニターした。

実験群は X線1000, 3000, 5000, 7000, 9000 R 1回照射の 5群とし、それぞれ、4, 7, 11, 14, 21, 28, 35, 42, 56, 70日後に生体鏡検を行ない、各種実験標本の採取を行なった。

(2) 生体鏡検

マウスを Nembutal 麻酔下で固定し、照射部位、ならびに対照部位の血管の変化を40倍拡大のもとで顕微鏡観察した。

(3) 組織標本の採取

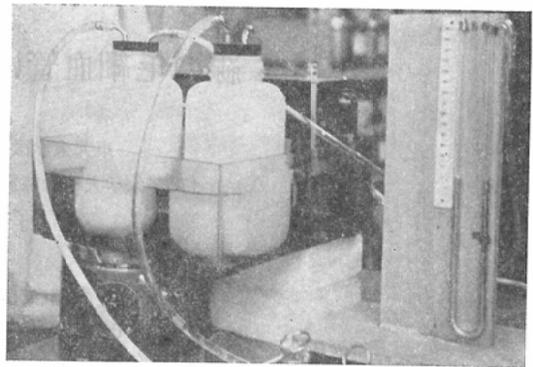
耳殻の軸と直交するように、照射野中央部、照射野の辺縁、さらにその中間部位の 3 部位について組織標本を作製し、H.E 染色、および elastica 染色を行なった。

(4) 血管造影

X線照射後の所定の期日ごとに angiography を行ない、血管の走行、形状の異常、造影不能部位についての検索を行なった。

a) 造影装置

島崎⁸⁾の方法に準じて、持続血管造影装置を作製した (Fig. 1)。血管灌流液 (heparin 加生理食塩水溶液)、ならびに造影剤 (硫酸バリウムの生理食塩水溶液、すなわち Micropaque の 2 倍生理食塩水溶液) は、water bath 中で 40°C に加温するとともに magnetic stirrer で常時攪拌し、液面を加圧ポンプにより加圧することにより、灌流液、お



Contrast medium pressure and temperature can be varied.

Fig. 1. Angiographic apparatus

よび造影剤を catheter に導いた。

b) 造影方法

マウスを Nembutal で麻酔し、開腹して腹部大静脈に catheter を挿入して汚血する。次いで開胸し、左心室に血管灌流液を 60mmHg の圧で 3 分間注入し、腹部大静脈より血液を完全に流出させた後に造影剤を 140~160mmHg の圧で約 10 分間注入した。

造影操作後、両側耳殻をその根部より切断し、軟 X線撮影 (20kVp, 10mA, F.F.D 80cm, 増感紙なし) を行なった。使用したフィルムは Fuji softex film F.G. である。

c) 造影血管像の評価

軟 X線撮影像の 15.7 倍拡大陽画を作製し、照射中心部、照射野辺縁部、照射野に接する周辺部の 3 つの部位をそれぞれ A, B, C area と名付けて X線照射効果を検討した (Fig. 2)。

すなわち A area は、照射中心部で、血管変化の最も著しく、無血管野の出現する部位で、拡大陽画上では直径 5 cm (実大直径 0.32cm) の円に相当する。その外側の B area は直径 11cm の円内の領域で、実大 7mm の照射野に一致する。B area の外側で、直径 19cm (実大 1.21cm) 以内の領域が C area である。

上記 3 領域にみとめられた血管の変化を定量的に記録するために、拡大陽画上で 5mm² の単位面積内に出現する各種の血管変化を、A, B, C

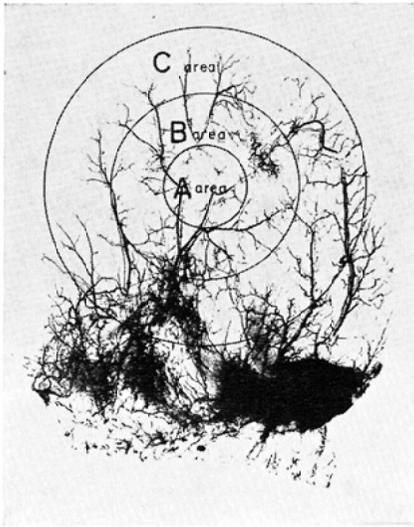


Fig. 2. Microangiographic picture of mouse ear injected with contrast media was divided into three parts for comparing the changes. A and B areas are in the irradiated field, but C area is not.

の領域についてそれぞれ収録し、各領域についての面積当りの血管変化の出現比率を求め、経時的变化を記録した。

X線照射後の血管変化として、拡張、蛇行、副血行路、無血管野（照射野中央の非造影領域）、および新生血管の推移を中心に検討した。

実験結果

マウス耳殻のX線照射後の皮膚変化は、典型的な肉眼的放射線皮膚反応のもとに経過した。すなわち、相沢¹⁾、Denekamp²⁾の報告にもあるとおり、X線1000R照射によつては、肉眼的変化をほとんど示さないが、5000R以上の線量では永続的な皮膚の糜爛、潰瘍をのこして障害は持続した。

(1) 生体鏡検による血管の変化

X線1000R照射後には、永続的な、修復不可能な血管障害はみとめられなかつた。すなわち、照射3週後に軽度の血管出血が、4週後には血管の拡張、狭窄、血管の途絶が観察されたが、42日以降、これらの変化はほぼ完全に消失した。

しかし、3000R以上の線量を受けた場合、血管変化の出現時期は早くなり、障害も増強した。す

なわち、血管変化の出現は3000R、5000R照射群では11日後に、7000R、9000R照射群では、それぞれ4、7日後と1週間以内にその変化は観察でき、4週後に最強となり、以後修復に向つたが、何らかの障害を残した。その特徴的な変化の一つに、複雑な network を有する血管群の出現があり、これを新生血管と称した。

この新生血管は3000R以上の照射群において4週を過ぎる時期より観察できた。Fig. 3は3000R

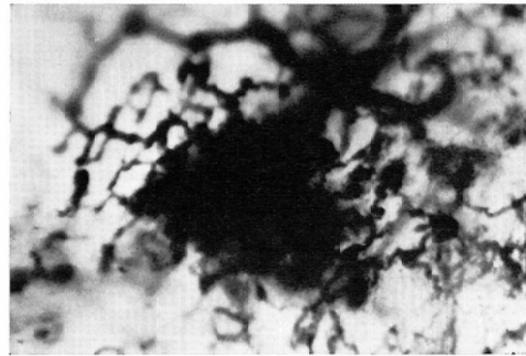


Fig. 3. A typical network of new vascular formation with dilatation and tortuosity. 35 days after irradiation.

照射後35日目の新生血管を示し、出血部位を中心に、密な微小血管の network が観察できる。しかし、この新生血管も3000R照射群では以降ほとんど認められなくなるが、5000R照射群では70日をすぎてもなお長期間残存する例があつた。反面7000R、9000R照射後に出現した新生血管は、後に血管に乏しい無血管野に移行した。

生体鏡検上、3000Rでは血管の拡張、5000Rでは拡張、蛇行、時に出血、7000Rではさらに狭窄、照射中心部における無血管野が加わり、9000R照射後には無血管野の拡大が目立つた。

(2) 造影血管所見における変化

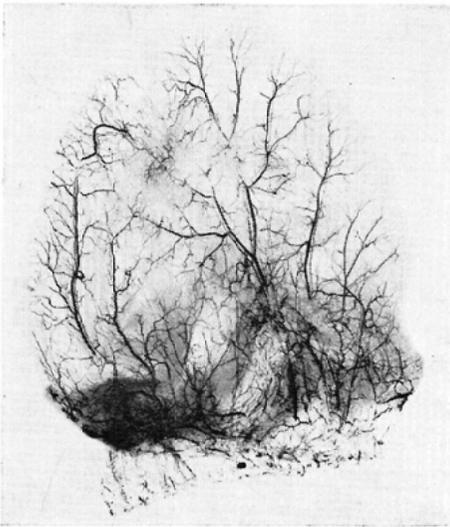
X線照射後、出現する主要な血管造影所見として、血管の拡張、蛇行、狭細化、狭窄、副血行路、および新生血管の出現などがある。Fig. 4にその主要な所見を示す。Fig. 4aはX線1000R照射後7日目の所見を示し、血管の走行は対照と変わらず、全期間を通じて異常所見は認められなかつ



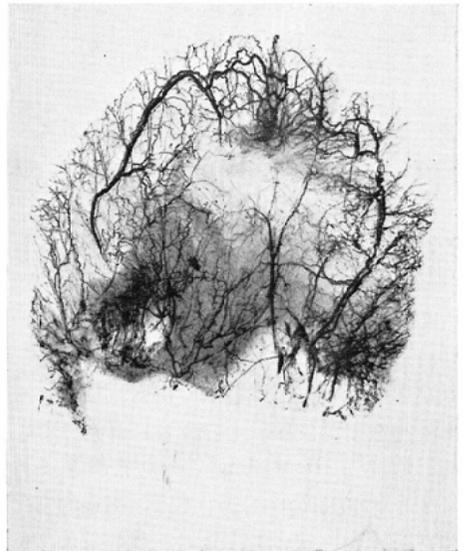
a)



b)



c)



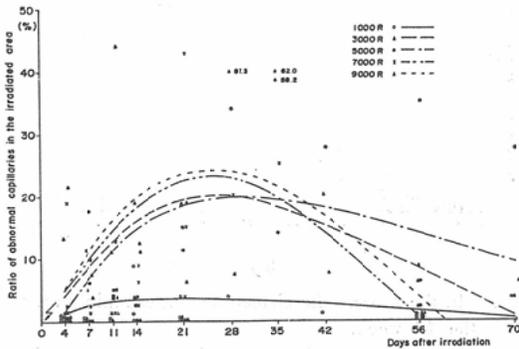
d)

- a) 7 days after 1000 R irradiation. No change.
- b) 42 days after 3000 R irradiation. Dilatation, tortuosity, and narrowing.
- c) 56 days after 7000 R irradiation. New vascular formation.
- d) 56 days after 9000 R irradiation. Appearance of an avascular area.

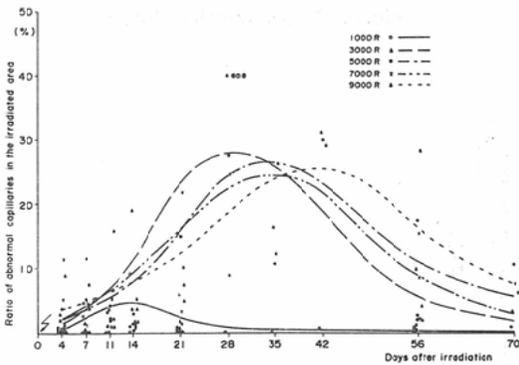
Fig. 4. Microangiography of the mouse ear

た. Fig. 4 b はX線3000R照射42日後の造影所見であるが, 血管の拡張, 蛇行, 照射中心部へ向う副血行路が認められ, その血管の狭細化, ならびに尖端部の狭窄がみとめられる. しかしいわゆる新生血管は明らかではない. Fig. 4 c はX線7000R照射後56日目の造影所見で, 照射野中心部における新生血管が著明であり, Fig. 4 d の9000R照射後56日目の所見では, 照射野中心部に4週後に出現した新生血管は消失し, 造影されない無血管野に置き変つている. さらに, 大線量照射群においては, 照射野周辺の副血行路とその蛇行が著しかった.

以下, 血管拡張より造影不能な無血管野の出現に至るX線照射後の変化を経時的に示す. Fig. 5



a)



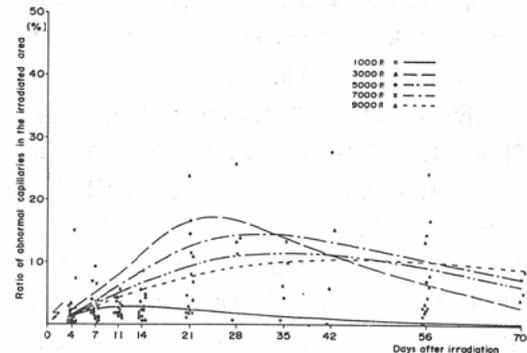
b)

- a) In the A area, the vessels irradiated with large doses are not observed after 56 days.
- b) In the B area, the maximum change is observed in 4th week.

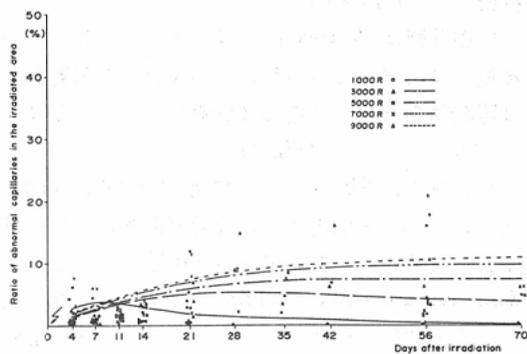
Fig. 5. Vascular dilatation

は A, B 両 area における照射後の血管拡張の消長を示す. 図縦軸は各 area における拡張血管の出現率を示す. X線1000R照射群を除き, それ以上の線量を照射された場合, 3~4週後血管拡張は最も著明となるが, それ以後, 徐々に減少する. しかし, A area においては, 7000R, 9000R照射群の血管拡張は56日を過ぎると観察されない. 反面 B area においては線量の多い照射群ほど拡張変化は長期間に亘り継続した.

血管の蛇行性変化も拡張と全く同じ経過をたどつた. Fig. 6 a に示すごとく, 7000R, あるいは9000R照射群の血管蛇行は A area において, 70日後には認められない. Fig. 6 b のように照射野に接した C area においては, 蛇行性変化は, 全



a)



b)

- a) In the B area, the vessels irradiated with large doses are not observed after 70 days.
- b) In the C area, the change is slight, but does not disappear.

Fig. 6. Vascular tortuosity

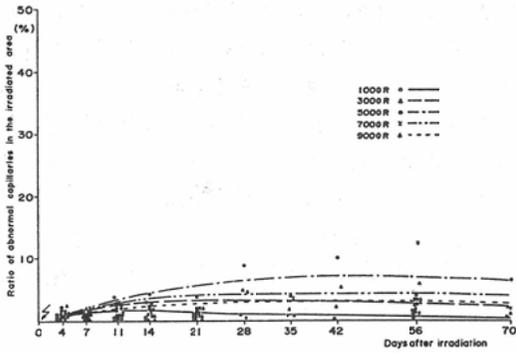


Fig. 7. Collateral vessels appear only in the C area.

体に顕著ではないが照射量に応じて変化の出現も多くなり、長期間に亘り残存した。

副血行路は C area にのみ出現し、減退することなく3000 R以上の照射群においては70日をすぎてもみとめられた (Fig. 7).

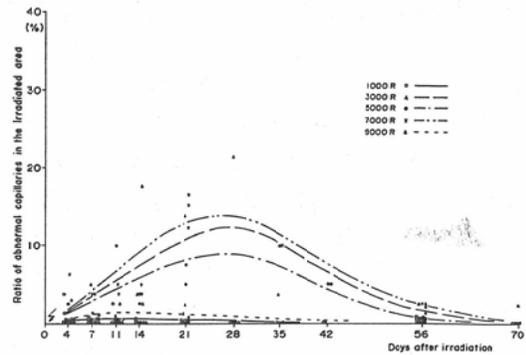
血管の新生は A, B の両 area に特有で、照射野外には認められなかつた。血管新生は3000 R以上の照射群に著しく、3000, 5000, 7000 R照射群においては、血管新生は3~4週後に著明で、以後急速に減少し、70日後には認められなくなつた (Fig. 8 a)。しかし、A area における9000 R照射群の血管新生は他の照射群より少く、反面 B area では他の照射群より出現頻度が高く、かなり持続した (Fig. 8 b)。

無血管野は A area 内に現われ、3000 R以下の線量では出現しなかつた。5000 R以上の照射群では照射線量とともに増加は急激で、その変化は全く回復しなかつた (Fig. 9)。

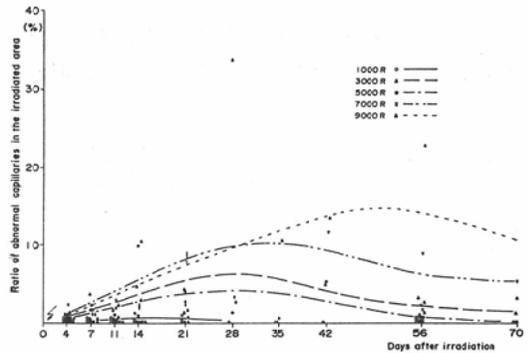
今、試みに Fig. 9 上で、横軸と5000 R, 7000 Rあるいは9000 R照射後の無血管野曲線によつて囲まれた面積を70日間の障害量と仮定して作製した dose response curve が Fig. 10であり、同様の操作により蛇行変化についても併記した。その縦軸は積分障害量を示し (Arbitrary unit) ている。無血管野は5000 Rをすぎるとほぼ直線的な増加の傾向を示した (Fig. 10)。

(3) 組織所見

照射後の皮膚変化は、上皮では基底細胞層を、



a)

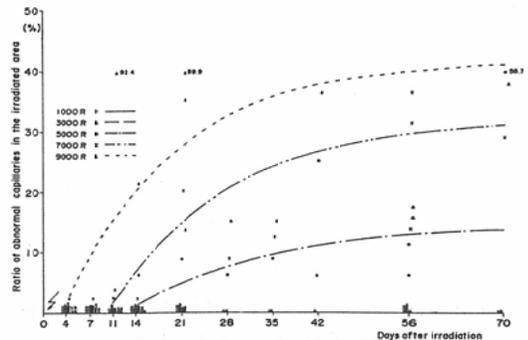


b)

a) In the A area, the change decreases rapidly after the 4th week.

b) In the B area, the change increases or continues over a long period.

Fig. 8. Hyper vascular change



Expansion of the avascular area increases continuously.

Fig. 9. Avascular area

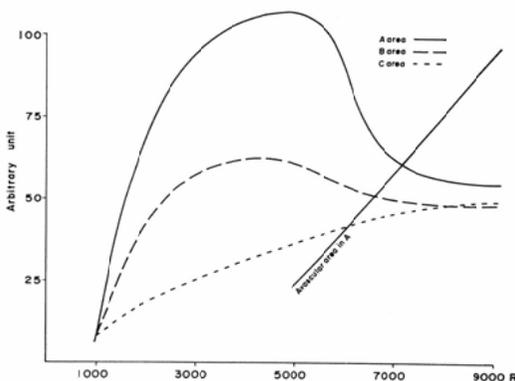


Fig. 10. Accumulated change (arbitrary unit) increases rectilinearly. Arbitrary unit: Integrated value of the ratio of abnormality (the maximum value of avascular area up to 70 days taken as 100)

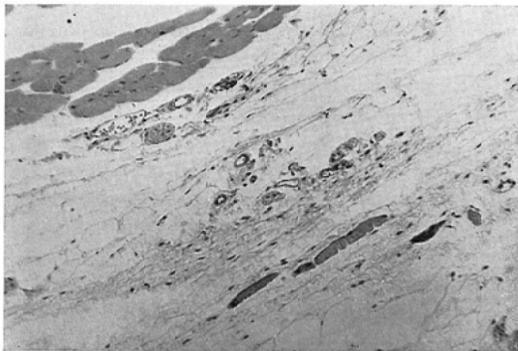


Fig. 11. New vascular formation in the fibrosis, 42 days after 3000 R irradiation.

皮下では毛細血管系、および支柱組織変化を中心に進行した。すなわち、3000 R 照射 1 週後において、皮下組織の浮腫と血管拡張が著しく、それは 2 週で最も強くなり、以後閉塞性動静脈変化が著明となった。10 週以降では皮下組織の fibrosis が強く、組織全体が血管の乏しい所見となった。特に Fig. 11 に示すように fibrosis の強い組織中の微小な血管系の出現が特徴的で、これが造影所見における新生血管に相当すると考えた。

考 察

放射線治療が進歩し、長期生存例が増加するとともに、皮膚の硬結、骨、軟骨の壊死、あるいは線維症などの治療部位における晩期放射線効果が

重要な問題となつてきた。これらの正常組織障害の発現には皮下組織、支柱組織に含まれる血管系の障害が大きく影響している。しかし endothel の細胞周期 (T_c) は、皮膚その他の細胞再生系と比較して極めて長く、60 日、あるいは 80 日も推定されることもあつて⁸⁾⁴⁾最近漸くその線量—効果関係が明らかになつてきた。

Reihold⁶⁾, Van den Brenk¹⁰⁾ がラットを用いた実験では $D_0=170\text{rad}$, $n=7$, あるいは $D_0=240\text{rad}$, $n=2$ としてその関係は記載されているが、それは他の上皮細胞、あるいは支柱組織細胞系と放射線感受性の上では大きな差はない。

しかし放射線照射を受けた毛細血管を含めた血管系の晩期障害は、支柱組織の障害と修復の影響を大きく受け、独特な形態変化が出現する。Rubin⁷⁾ によれば、放射線照射後 endothel の障害によつて、血管透過性が増強し、血管周囲の炎症性変化と vascular stroma の edema に、interstitial colloid の増加が加わつて fibroblastic activity が刺激される。以上の反応により、血管は拡張、蛇行し、fibrosis の進行による圧迫によつて血管は狭小化し、組織あるいは臓器の晩期障害を招く。この実験において、硫酸バリウム生理食塩水溶液による血管造影により、X線照射後これらの血管変化が詳細に観察できた。

血管の拡張、蛇行、狭窄及び閉塞、血管新生、副血行路の出現等の変化は 1000 R 照射後には観察できず、3000 R 以上、線量の増加とともに著明となつた。Hopewell³⁾, Keyeux⁴⁾ による実験においても、X線 1000rad 照射後に血管の機能障害はみとめられず、1000 R 以下の線量を 1 回照射した場合は機能的にも、形態学的にも著しい障害を残さずに修復されるようである。生体鏡検では 1000 R 照射後の変化が一部観察できたが、6 週後には完全に消失していた。

血管拡張、蛇行、血管新生などの変化は X線照射後約 4 週前後にそれぞれ最も強く、以後徐々に減退に向つたが、5000 R 以上の A area におけるこれらの血管変化の減退はそれ以下の線量群より、より速かであつた (Fig. 5 a, 6 a, 8 a)。反

面, Fig. 9, 10に示すように A area における無血管野は5000 R照射後, 短期間のうちに急速に拡大する. その傾向は血管新生において, 特に著しい. B area においては, 線量が大きいほど血管変化は長期間持続した.

すなわち, 大線量照射を受けた endothel の障害は強く, stroma の edema 等による照射後の変化が強烈で, それに伴った著明な fibrosis によって血管が圧迫され, 狭窄, あるいは途絶し, 血管変化は一見減少したように観察されるが, それは逆により高度の障害である無血管野の増加に移行するものであると考えられた.

Lindop⁵⁾ の実験によつて, 以上の事実とはほぼ一致する現象が記載されている. すなわち, マウス耳殻小動脈の直径を経時的に測定すると3000rad以上照射した場合, 1年後には対照よりも血管は細くなるが, 1500rad 以下の線量による血管の直径は対照と変らない.

今回の実験において, 無血管野の拡大は5000 R以上の照射群においてみとめられ, 1000 Rでは観察されず, 血管系, vascular stoma に対する5000 R以上の1回照射は修復不可能な障害を残すことが明らかとなつた.

血管の放射線障害は stroma の反応と不可分ではなく, 臓器の晩期効果と密接に関連する. endothelium, stroma cell の動態と, 血管形態像との総合研究が, 放射線晩期効果の解明に役立つと考える.

結 論

C57-BL マウスの耳殻にX線を照射し, 照射後の血管変化を, 血管造影, 生体鏡検により経時的に追究し, 以下の実験結果を得た.

(1) 血管の拡張, 蛇行, 血管新生などの照射後の変化は1000 R照射群においてはみとめられない.

(2) 照射後の血管の変化は, 約4週後に最強となり, 以後減退する. 5000 R以上の線量では, 照射中心部における変化は造影不能な無血管野に移行する.

副血行路は3000 R以上の線量照射の照射野周辺

にみとめられ, 線量の多いほど著明である.

(3) 5000 R以上の線量の照射によつて, 修復不可能な血管障害を生ずる.

組織の放射線晩期効果に, 血管の障害は重要な役割を有するものと考える.

本研究については東邦大学大橋病院放射線科各位のご協力を頂いた. 心から感謝いたします. 尚, 放射線医学総合研究所臨床研究部第2研究室長恒元博博士のご指導に心から謝意を表すると共に種々御便宜を頂いた同部の方々に感謝いたします.

本文の要旨は第32回日本医学放射線学会総会において発表した.

References

- 1) 相沢 恒: C₃H/He マウス皮膚に及ぼす速中性子線およびX線の1回照射, 2回分割照射の影響. 日本医放会誌, 33 (1973), 602—616.
- 2) Denekamp, J., Fowler, J.F., Kragt, K., Parnell, C.J. and Field, S.B.: Recovery and repopulation in mouse skin after irradiation with cyclotron neutrons as compared with 250 kVp X-rays or 15 MeV electrons. Radiat. Res., 29 (1966), 71—84.
- 3) Hopewell, J.W.: Early and late changes in the functional vascularity of the hamster cheek pouch after local X-irradiation. Radiat. Res., 63 (1975), 157—164.
- 4) Keyeux, A., Royer, E., Dunjic, A., Jovanovic, D. and Van de Merkt, J.: Late functional and circulatory changes in rats after local irradiation. Int. J. Radiat. Biol., 20 (1971), 7—25.
- 5) Lindop, P.J., Jones, A. and Bakowska, A.: The effect of 14 MeV electrons on the blood vessel of the mouse earlobe. BNL-50203 (C-57), (1969), 174—185.
- 6) Reinhold, H.S. and Buisman, G.H.: Radio-sensitivity of capillary endothelium. Br. J. Radiol., 46 (1973), 54—57.
- 7) Rubin, P. and Casarrett, G.W.: Clinical Radiation Pathology. p. 44—51. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1968.
- 8) 島崎省三: 腫瘍の微小血管におよぼす放射線の影響. 京都医大誌, 78 (1969), 746—760.
- 9) Tannock, I.F. and Hayashi, S.: The proliferation of capillary endothelial cells. Cancer Res., 32 (1973), 77—82.
- 10) Van den Brenk, H.A.S.: Macro-colony assay for measurement of reparative angiogenesis after X-irradiation. Int. J. Radiat. Biol., 21 (1972), 607—611.
- 11) 山口武雄: β線照射後長期間の皮膚組織の細胞動態. 癌の臨床, 21 (1975), 459—463.