

Title	γ線照射されたマウスの急性皮膚反応 1. 剃毛の影響
Author(s)	増田, 康治
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1979, 39(8), p. 878-883
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15872
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

γ線照射されたマウスの急性皮膚反応

1. 剃毛の影響

テキサス大学 M.D. アンダーソン病院および癌研究所放射線治療部

増 田 康 治

(昭和53年12月11日受付)

(昭和54年5月7日最終原稿受付)

Effects of some physiological conditions on the radiosensitivity of mouse skin¹

1. Hair Shaving

Kouji Masuda²

Section of Experimental Radiotherapy, The University of Texas System Cancer Center,
M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute

Research Code No.: 404

Key Words: Radiobiology, Early skin reaction, Modifying factors

The hind legs of C3Hf/Bu mice were exposed to single or 32-fractionated gamma rays with one-day interval and the effects of some physiological conditions on the response of mouse skin were studied, using early skin reaction as an end point.

Mechanical stimulation of mouse skin by hair shaving one-day prior to irradiation resulted in an increase in the response of skin to single exposure, while it resulted in a decrease in the response of skin to fractionated irradiation. It was suggested that potentially reproductive stem cells in skin were stimulated by hair shaving.

1. 緒 言

放射線で悪性腫瘍を治療する際に、腫瘍に与えることの出来る最大線量は、その際に与えられる周辺の正常組織での線量が、その組織の耐容量をこえるかどうかによって決まる。それゆえに正常

組織の放射線に対する反応に関する研究は、腫瘍それ自身の反応に関する研究と同様に重要である。

ところで放射線照射された正常組織の反応量は、線質あるいは照射野等の物理的因子だけでなく、いくつかの生理学的諸因子によっても影響されることはすでに知られている^{1), 14)}。照射前に皮膚に刺激を与えることは、それらの因子の一つと考えられている。例えば毛を抜いたり、あるいは皮膚のマッサージや角化層をとり除くこと、これらによって皮膚は放射線に強く反応するようにな

1: This investigation was supported in part by NIH Research Grant Number CA-06294 and CA-11138 from The National Cancer Institute

2: 現在 九州大学医学部附属病院放射線部
Present address: Department of Radiology, School of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan

る。それは潜在的に増殖能をもっていた細胞が、これらの刺激によって増殖し始め、細胞分裂指数が上昇する^{2),3),4)}からであると説明されている。だとすると多分割照射した場合は、あらかじめ刺激を加えられた群の方が修復がさかんで、障害の程度が少なくなるかもしれない。

この研究はあらかじめ剃毛された皮膚が、一回照射、多分割照射に対してどう反応するかについて、急性皮膚反応の経時的变化と線量効果関係を通して検討したものである。

2. 材料ならびに実験方法

動物：実験に用いられた動物は、当研究室で無菌状態でえられ、飼育された12～14週齢の雄の廿日ネズミ (C_3H_1/B) (specific pathogen free) であった。左右の下肢の皮膚を実験に供した。一つの線量に対して8～10の下肢を、また一つの照射方法に80～100の下肢を用いた。

照射方法：一對の ^{137}Cs 線源から発せられる γ 線、対向に2門、同時に照射した。線量率はTLDを用い、下肢の中心部で測定した。対向2門照射であるので、下肢内部での線量は均一であるとみなして、測定された線量率を皮膚でのそれとした。実験は長期間にわたり、その間の線量率は、radに換算すると1,070～1,060であった。

照射野は直径30mmの円型であった。照射前1分から照射中にかけて、ネズミを直径30mmの円型の穴がある真鍮の板に固定した。まずかかとを円の縁に固定し、下肢を円の直径にそって伸展させて体部を固定した。固定のためにセロハンテープを使用した。ネズミの皮膚の照射野に入る部分には、セロハンテープがふれないように注意した。板上の穴の位置を照射野に一致させた。こうして下肢全体が均一に照射された。

麻酔処理すると正常組織や腫瘍の酸素分圧に影響をおよぼすが^{5),6),7)}、放射線照射による早期の皮膚反応の程度には影響はみられない¹³⁾。そこで、照射中ネズミを固定しやすくするために、ネンブタールを用いて麻酔した。ネンブタールは照射前約20分に、体重1kg当り62.5mgの割合で腹腔内に投与した。

照射中体位：照射中の体位によって血行状態が変わり、局所の酸素分圧に差が生じ、それによって皮膚の放射線に対する反応が高められたり、低くなる可能性がある。そこでネズミを腹臥位、あるいは背臥位に、照射前1分から照射中にかけて固定して照射し、あらわれる皮膚反応を比較検討した。照射される部分は、何によっても圧迫されないようにした。

剃毛：皮膚に刺激を加えるため、照射前に剃毛した。剃毛は照射前日に安全カミソリを用い、シェービングクリームを使用しておこなった。剃毛にあたり、皮膚面を傷つけないように出来るだけ注意した。

観察部位：観察にあたりネズミの下肢を伸展させ、背臥位あるいは腹臥位に固定し、観察される下肢皮膚面をそれぞれ腹部側あるいは背部側と名づけた。背部側と腹部側との間に、解剖学的にはっきりとした境界を設けることはしなかった。

判定：早期にあらわれる皮膚反応の程度を、Table 1に示すごとく、Fowlerらの方法⁸⁾に準じて7段階に分けて点数をつけ、皮膚反応があらわれ始める項から、治癒し、反応の程度が軽快するまで1～2日間隔で観察した。観察期間中にみられる最も著しい反応をその動物の反応量とした。

任意の照射方法における線量効果関係を求めるのに、各線量群毎にそれに属する動物の反応量を算術平均するのは、このような実験系では不適当である。そこで線量効果関係をもとめるために、

Table 1 Mouse leg skin reaction

0.0	Normal
0.5	Slight hair loss and/or slight reddening
1.0	Severe reddening and/or dry scaly appearance
1.5	Scaly appearance with moist breakdown of one small area
2.0	Breakdown of larger area
2.5	Breakdown of about 50 per cent of the skin
3.0	Breakdown of most of the skin
3.5	Breakdown of entire skin of irradiated area of leg with severe moist exudation

任意の各線量毎の平均的反応値を計算するのではなく、各反応値毎にその水準の反応をある一定の割合の動物にもたらしうる線量を計算した。そのために、まず任意の一定の反応量以上の反応（例えば Table 1での2以上）を示す動物の割合を、各線量群毎に計算した。その得られた値を用いて、その一定の反応量以上の反応を50%の例にもたらしうる線量（SRD 50）を実験腫瘍の治癒率の計算⁹⁾と同じ方法で、計算によって求めた。同様の計算を各レベルの反応値毎におこなった。こうして任意の照射方法における線量効果関係として、反応量と SRD 50との関係をえた。生理学的諸因子の放射線感受性におよぼす修飾係数は、この SRD 50値を用いて算出した。SRD 50値については95%信頼限界も計算したが、使用した線量範囲で、その発生率が100%か0%かのいずれかしかとらなかった反応については、信頼限界はえられなかった。

3. 結 果

1. 一回照射

剃毛したあと、腹臥位あるいは背臥位にして、一回照射した時の皮膚反応の線量効果関係を Fig. 1に示す。実験した範囲内では、照射前に剃毛することによって、皮膚は常に放射線に強く反応した。増感の様子は照射中の体位のいかによってちがった。腹臥位で照射された時は（Fig. 1上）、腹部側の皮膚を観察しても（Fig. 1上右）、背部側の皮膚を観察しても（Fig. 1上左）、ともに増感の程度は障害のレベルがすすむにつれて大きくなる傾向にあった。皮膚反応が1.5から3にすすむにつれて、増感係数は背部側、腹部側とでそれぞれ1.72から2.30（平均1.93）、1.40から1.77（平均1.57）になった。

ところが背臥位で照射された時は（Fig. 1下）、腹部側の皮膚を用いても（Fig. 1下右）、背部側の皮膚を用いても（Fig. 1下左）、剃毛することによって、線量効果関係は線量の低い方へとほぼ平行に移動した。つまり障害の程度に無関係に、ほぼ一定の線量相当分だけ増感された。各レベルでの増感の程度を算術平均すると、背部側と腹部

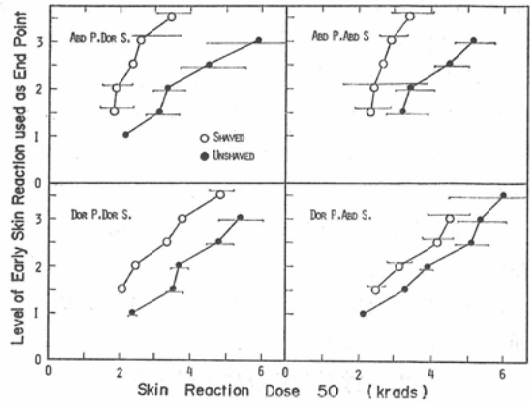


Fig. 1 Dose response curves for early skin reaction on the dorsal side (Dor S) and the abdominal side (Abd S) of legs of C3Hf/Bu mice exposed to single doses of gamma rays in abdominal (Abd P) and dorsal position (Dor P). Skin reaction dose 50 is the dose required to produce the stated level of skin reaction in 50% of the irradiated animals. Ranges shown on this and other figures represent 95% confidence limits. O-O : shaved one day prior to irradiation. ●-● : untreated control.

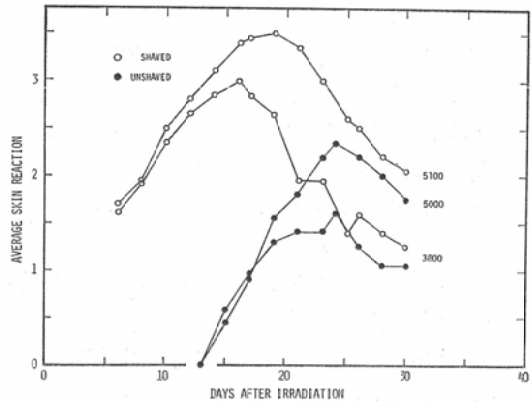


Fig. 2 Early skin reaction in C3Hf/Bu mice exposed to single doses of gamma rays in dorsal position. Each point on this and other figures represents the average on dorsal side of 8 to 10 legs. Numbers shown on the lines on this and other figures represent the absorbed doses of the skin in rads.

側の皮膚とで、それぞれ1,430rad, 860radであった。

Fig. 2 は背臥位で一回照射した時の背部側の

皮膚の急性反応の経時的变化である。各線量群とも、それに属する全ての動物の反応量を、便宜上算術平均した。あらかじめ剃毛された群では、いずれの照射線量の場合も、剃毛されていない群に比較して、より早く反応があらわれ、かつ強く反応した。皮膚の急性反応の経時的变化は、図表には示していないが、照射する時の体位、観察する皮膚面の部位にかかわらず、これと同様の結果を示した。

2. 32分割照射

剃毛という照射前の一度の刺激が、分割照射し、照射日数が遷延された場合にも急性皮膚反応に影響するかどうかを検討するために、一日間隔で32均等分割照射して、その結果を Fig. 3 と 4

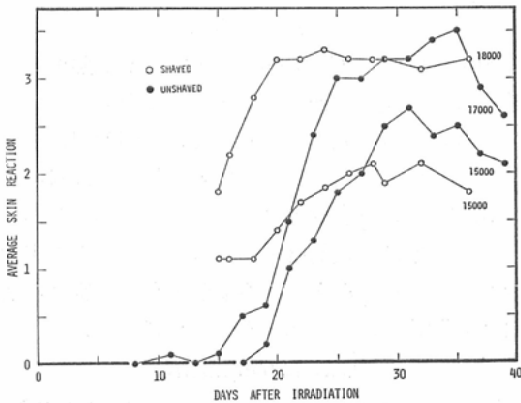


Fig. 3 Average skin reaction on dorsal side of mouse legs irradiated with 32 fractions of gamma rays over a 31 day period in dorsal position.

とに示した。Fig. 3は動物を背臥位に固定して照射した時の背部側の皮膚反応の経時的变化である。剃毛された群と剃毛されていない群とで比較すると、一回照射した時と同様に、32分割照射した時も、実験した線量範囲内では剃毛された群の方が障害がより早くあらわれた。しかし障害の程度は、最高の反応値を比較する限りにおいては、逆に剃毛されていない群の方が著しかった。

32分割照射に対する個々の動物の皮膚反応は、照射が完了する以前にすでに最高値に達し、照射が終了する32日目頃まではほぼ一定である。このよ

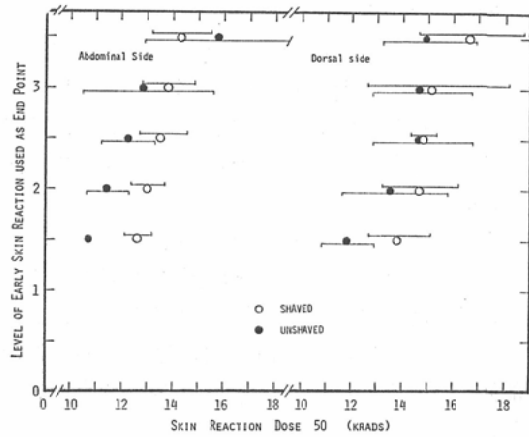


Fig. 4 Dose response curves for early skin reaction on legs exposed to 32 fractions of gamma rays over a 31 day period in dorsal position.

うな例では最高の反応をおこすのに寄与した線量とは、最高の皮膚反応を示す以前の照射による総線量であり、それ以後の照射は、その最高の反応をおこすには何らの寄与もしていないといえる。しかしながら、① 32回目の照射が終了しても障害の程度はすさまじい。② 皮膚反応のあらわれ方は個々の動物でちがいが、最高の反応があらわれる時期の個体差として約1週間の幅があった。そこで32回にわたる全照射によって最高の反応が生じたものであるとして、32分割照射の際の線量効果関係をもとめた。

照射前の皮膚刺激が32分割照射での線量効果関係におよぼす影響を Fig. 4に示す。Fig. から明らかのように、腹部側の皮膚を観察しても、背部側の皮膚を観察しても、ともに照射前に剃毛された群では、されなかった群に比較して、一定の効果をもたらすのに必要な線量は多かった。その差は数百ラドから2,000ラドであり、反応レベル毎の差をみると必ずしも統計的に有意に多いとはいいがたい。とはいえ実験した範囲内では、一例(腹部側の皮膚での皮膚反応3.5)を除くと、常に剃毛した群の方が一定の効果を生むのに、より多くの線量を必要とした。つまり剃毛することが皮膚反応の線量効果関係におよぼす影響は、一回照射の時と一日間隔で32分割照射した時とで全

く逆の結果であった。

4. 考 察

あらかじめ剃毛することが皮膚の急性反応の線量効果関係におよぼす影響の仕方は、一回照射の時と一日間隔で32分割照射の時とで全く逆であった。

あらかじめ剃毛された群とされなかった群とで、一回照射に対する皮膚反応を比較検討すると、照射時の体位が腹臥位でも背臥位でも、あるいは観察した皮膚面が下肢の腹部側であろうと背部側であろうとも、常に剃毛した群が強く反応した。

この剃毛することによって、障害が早くあらわれ、その程度が増強されるという現象は、次のような実験結果から、皮膚の放射線感受性の上昇によると考えられる：① 皮膚の基底細胞層の中で、通常増殖能をもっている細胞の割合は数%である^{10),11)}。② 毛を抜いたり、あるいは皮膚のマッサージや角化層をとり除くことによって、潜在的には増殖能をもっている細胞が増殖サイクルに入り、DNAの合成が促進され、また主としてG₁期が短縮することによって世代時間は短縮し、細胞分裂指数が上昇する^{2),3),4)}。③ 細胞の生活サイクルの中で、分裂期とDNA合成前期の細胞が、他の時期にある細胞よりも比較的放射線感受性が高い¹²⁾。④ γ 線による細胞死は主として分裂死であり、世代時間が短い程早く細胞は死ぬ。

このように一回照射に対する、剃毛された皮膚の放射線感受性の上昇が、世代時間の短縮あるいは増殖サイクルをまわっている細胞数の増加によるのであれば、少量を長期間にわたって照射した場合は、皮膚反応の程度が少なくなる可能性がある。剃毛することによる組織としての放射線感受性の上昇よりも、細胞の増殖能の上昇によって修復能がまざるかもしれないからである。この仮説を確かめるために、一日間隔で32分割照射したところ、この仮説はよく裏付けられた。つまり剃毛された群の方が障害は一回照射に対すると同様に早くあらわれたが、障害の程度は、一回照射に対す

るとは全く逆に、腹部側の皮膚でも、背部側の皮膚でも、剃毛された群の方が少なかった。臨床では多くの場合、長期間にわたる多分割照射方法がとり入れられているが、臨床でも治療開始前にあらかじめ剃毛しておく、対照群に比較して、最大反応値が低くなるのかどうかは不明である。今後検討を要する問題である。

あらかじめ剃毛することが皮膚の一回照射に対する反応を修飾する様式は、照射中の体位が腹臥位の時と、背臥位の時とでちがった。Fig. 1にみられる通り、腹臥位で照射した時は、障害のレベルに無関係にはほぼ一定の割合で増感されたが、背臥位で照射した時は、障害のレベルに無関係に、ほぼ一定の線量分だけ増感された。これらの現象を説明する十分なデータはない。

ま と め

SPF マウス (C₃Hf/Bu) の下肢を γ 線照射し、皮膚の急性反応を観察して次の結論をえた。

照射前一日に剃毛しておく、一回照射に対しては強く反応した。32分割照射に対しては対照群に比較して、皮膚反応はより早くあらわれたが、反応の程度は比較的軽微であった。これらの実験結果を、表皮の潜在的に増殖能力をもつ細胞の活性化と関連づけて説明することを試みた。

Acknowledgments

The author has pleasure in thanking Dr. H.R. Withers for his interest and support; Mrs Nancy Hunter for assistance with the mouse irradiation and for her help with the skin reaction scoring.

文 献

- 1) Kalz, F.: Theoretical considerations and clinical use of Grenz rays in dermatology. Arch. Dermat. Syph., 43: 447—472, 1941
- 2) Hegazy, M.A.H. and Fowler, J.F.: Cell population kinetics of plucked and unplucked mouse skin. I. Unirradiated skin. Cell Tissue Kinet., 6: 17—33, 1973
- 3) Taguchi, Y.H. and Tabachnick, J.: The effect of clipping guinea-pig hair and chronic radiodermatitis on diurnal (circadian) rhythms in epidermal labeling and mitotic indices. Arch. Derm. Forsch., 249: 167—177, 1974
- 4) Bertsch, S., Csontos, K., Schweizer, J. and

- Marks, F.: Effect of mechanical stimulation on cell proliferation in mouse epidermis and on growth regulation by endogenous factors (chalones). *Cell Tissue Kinet.*, 9: 445—457, 1976
- 5) Zanelli, G.D. and Fowler, J.F.: Proceedings of the 9th World Conference of the European Microcirculation Society, Antwerp (Basel: Karger)
 - 6) Milne, N., Hill, R.P. and Bush, R.S.: Factors affecting hypoxic KHT tumor cells in mice breathing O₂, O₂+CO₂, or hyperbaric oxygen with or without anesthesia. *Radiology*, 106: 663—671, 1973
 - 7) Hornsey, S., Myers, R. and Andreozzi, U.: Differences in the effects of anaesthesia on hypoxia in normal tissues. *Int. J. Radiat. Biol.*, 32: 609—612, 1977
 - 8) Fowler, J.F., Denekamp, J., Delapeyre, C., Harris, S.R. and Sheldon, P.W.: Skin reactions in mice after multifraction X-irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.*, 25: 213—223, 1974
 - 9) Suit, H.D., Shlek, R.J. and Wette, R.: Radiation response of C3H mouse mammary carcinoma evaluated in terms of cellular radiation sensitivity. (In) *Cellular radiation biology. A collection of papers presented at the eighteenth annual symposium on fundamental cancer research, 1964.* pp. 514—530, 1965, The Williams and Wilkins Company, Baltimore
 - 10) Potten, C.S. and Hendry, J.H.: Clonogenic cells and stem cells in epidermis. *Int. J. Radiat. Biol.*, 24: 537—540, 1973
 - 11) Al-Barwari, S.E. and Potten, C.S.: Regeneration and dose-response characteristics of irradiated mouse dorsal epidermal cells. *Int. J. Radiat. Biol.*, 30: 201—216, 1976
 - 12) Terashima, T. and Tolmach, L.J.: Changes in X-ray sensitivity of HeLa cells during the division cycle. *Nature*, 190: 1210—1211, 1961
 - 13) Denekamp, J. and Fowler, J.F.: Further investigations of the response of irradiated mouse skin. *Int. J. Radiat. Biol.*, 10: 435—441, 1966
 - 14) Prasad, K.N.: *Human radiation biology.* Harper & Row Publishers, Maryland 1974