



Title	中枢神経系に対する放射線の影響
Author(s)	津屋, 旭
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1973, 33(12), p. 925-967
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16390
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

宿題報告

中枢神経系に対する放射線の影響

癌研究会附属病院 放射線科部長

津屋旭

(昭和48年9月25日受付)

Effects of Irradiation on the Central Nervous System

Dr. Akira Tsuya

Department of Radiology, Cancer Institute Hospital

(Japanese Foundation for Cancer Research)

Research Code No.: 602, 401, 404

Key words: Central nervous system; Radiation effect;
Radiation myelopathy; Electroencephalography;
Glycolysis;
Electromyography

Clinical, pathological, biochemical and electroencephalographic studies of the effects of irradiation on the central nervous system yielded the following results;

1. Studies of radiation myelopathy.
 - a) Review of radiation myelopathy cases in the Japan.
 - i. Forty-five permanent type and eight transient type cases were collected, including 12 of our own.
 - ii. Latent periods, symptoms and prognosis of our radiation myelopathy cases were summarized and compared with those previously reported.
 - iii. The tolerance dose for developing radiation myelopathy were analyzed according to field size and time factors of irradiation. The overall time-dose relationship was found to lie within the parameters defined by Boden and Pallis, and the fraction number-dose relationship of Boden was found valid.
 - b) Electromyographic (EMG) studies.
 - i. Forty-one cases of malignant tumors, whose spinal cords were irradiated were studied by routine and evoked EMG's.
 - ii. Abnormal evoked EMG's were found in four definite cases of radiation myelopathy (100%). Of 7 cases with clinical abnormalities, 6 (85%) had abnormal EMG's. Of 30 asymptomatic cases, 6 (20%) had abnormal EMG's, indicating upper motor neuron disturbances. Additional peripheral involvement was occasionally encountered.
 - iii. EMG examinations proved useful in diagnosing and screening radiation myelopathy, as demonstrated by two cases of radiation myelopathy which developed at a later time among the six

symptomatic cases.

- c) Pathologic studies.
 - i. The irradiated spinal cords of 18 cases of malignant tumors were studied pathologically for correlation of radiation dose and symptoms.
 - ii. Pathologic findings in three cases of radiation myelopathy were reported in detail.
- 2. Biochemical and pathologic studies.
 - a) The long-term effects of head irradiation on glycolysis were studied *in vivo* in rats and mice using ^{14}C -labeled glucose and acetic acid.

Following single doses of 1,000 to 10,000 rads, early, profound dose-dependent depression of glycolysis was found in whole organs and tissues, in advance of pathologic findings.

- b) Macroautoradiographically, rapid glycolysis was observed at nearly the same rate in the brain, spinal cord and radices of spinal nerves without local differences in radiosensitivity.
- c) Analysis of the $^{14}\text{CO}_2$ radioactivity of ^{14}C -glucose and its metabolites in organs and tissues showed a depression of the anaerobic phase and an acceleration of the aerobic phase of glycolysis.
- d) Pathological studies of effects of modifying factors, such as atmospheric 95% O_2 + 5% CO_2 inhalation demonstrated a tendency to increase the effects of irradiation.

3. Electroencephalographic (EEG) studies.

- a) Changes in α waves, including deformities, reduced amplitude, reduced appearance time and impaired harmonic driving, were observed in all hypophysectomized patients, following prophylactic irradiation with 5,000 rads. They were observed markedly in the non-irradiated regions as well as than in the irradiated, indicating a general result of the irradiation of diencephalic structures.
- b) Averaged auditory evoked potentials were depressed with slow recoveries of more than one year duration, following 5,000 rads irradiation. Cumulative radiation effects following repeated irradiation of the central nervous system were strongly suggested by the results of this study.

目 次

I. 緒言

II. Radiation myelopathy

1. 日本における Radiation myelopathy のアンケート調査
2. 臨床所見
 - A. 診断基準について
 - B. 発生頻度
 - C. 臨床症状の大要
 - D. 脊髄耐容線量の決定
 - E. 潜伏期と年令の関係
 - F. 年令と生存期間の関係
 - G. 発症を修飾する因子
 - H. 脊髄耐容線量と時間的因子
 - I. 考察及び小括

J. 従来の文献一覧

3. 筋電図学的研究
 - A. 目的
 - B. 対象
 - C. 研究方法
 - D. 結果
 - E. 考察及び小括
4. 病理学的研究
 - A. 症例
 - B. 考察及び小括
- III. glycolysis に対する頭部照射の影響
(生化学的研究)
 1. 目的
 2. 対象及び照射条件
 3. 各種示標：その測定法、測定結果とその評価

- A. 呼気中 $^{14}\text{CO}_2$ 蓄積曲線及び回収率（2時間以内）
 - B. 呼気中単位時間（分）当りの $^{14}\text{CO}_2$ 排泄率曲線
 - C. Macroautoradiography
 - D. 病理学的所見
 - E. 血液生化学的検査及び臓器重量測定
4. 結果
- A. 呼気中 $^{14}\text{CO}_2$ 蓄積曲線及び回収率（2時間以内）に対する頭部1回照射の影響
 - B. 呼気中単位時間（分）当りの $^{14}\text{CO}_2$ 排泄率曲線に対する頭部1回照射の影響
 - C. Macroautoradiogram (MARG) 所見
 - D. 病理組織学的所見
5. 考察及び小括
- IV. 臨床脳波に及ぼす影響（電気生理学的研究）**
1. 研究目的
 2. 研究方法
 3. 対象
 4. 結果
- A. 臨床脳波（特に覚醒時）に対する間脳部照射の影響
 - B. 聴覚誘発電位 (auditory evoked potential) に及ぼす頭部照射の影響
 - C. 考察及び小括
- V. 結語**
- 謝辞
- VI. 文献**

I 緒 言

中枢神経系に対する放射線の影響は、その形態学的ならびに機能的な複雑性のみならず、神経系機能の特殊性ならびに全機性にもとづき、各レベルからの観察が可能であり、放射線感受性という見地からみても示標の如何によりその結果には著差が認められる。従来神経系は放射線に対して抵抗性であると信じられて來たが、これは病理組織学的示標によつたもので、最近では機能的には最も radiosensitive と考えられるようになり、臨床的な見地からも改めて深い関心がよせられるようになった。

中枢神経系に対する放射線の影響については、

1962年に、すでに国連の General Assembly の報告で一部触れられていたが、その後の報告も増加し、1969年「中枢神経系に対する放射線の作用」に関する報告書の完成をみたことは、この方面への国際的関心と重要性を示唆するものであろう⁵⁵⁾。

最近特に高エネルギー放射線治療の進歩普及と遠隔治療成績の向上と相俟つて、中枢神経系の障害を含めた後期障害が注目されるようになり、改めて放射線治療技術の再検討に迫まれつつある現状といえよう。

私は1963年から69年の7年間に亘り、文部省総合研究班「中枢神経系に対する放射線の影響」および「神経系に対する放射線障害の発生に関する基礎的研究」の班長として、班員の方々と研究を行ない、日本における研究成果にも著しいものが見られていることは周知のことであろう⁴⁰⁾⁵⁰⁾⁵¹⁾。

今回私は臨床家の立場から、放射線治療に基づく中枢神経系障害の問題を以下に述べるように3つの問題点を取上げて解明しようと試みた。

- 1) Radiation Myelopathy の問題（臨床、病理、生理）
- 2) Glycolysis に及ぼす頭部照射の影響（生化学的研究）
- 3) 臨床脳波に及ぼす影響（電気生理学的研究）

II. Radiation myelopathy

1. 日本における Radiation myelopathy のアンケート調査

1941年 Ahlbom の報告以来、Radiation myelopathy は比較的稀な疾患と考えられて來たが、その数は漸増し、現在迄約 180例の報告が見られている。殊に1960年以降高エネルギー放射線治療の普及後、その報告が急増し、全症例の80%と過半数を占めていること、又1965年以降、特に高圧酸素吸入療法により急増の傾向にあることが注目される。第4, 5, 6表は日本における全調査例を総括したもので、比較的少數の治療施設に報告が集中している様な傾向が見られるが、今後本症に対する関心の向上および癌の治癒率向上と相俟

つて、更に多くの施設においても本症が見られることになると思われる。殊に後述するように発症のtoleranz doseが案外低いことが注目される。

殊に晩発性影響 (delayed effect) の出現は、神経系の一つの特徴であり、或る潜伏期間を有することが原則である。これについては後段で詳しく検討する。又本症例は癌という基礎疾患有し、又年令その他の点からも種々の脊髄疾患を合併することが多いので、鑑別診断として、Extradural metastasis, Intramedullary metastasis, 脊髄血管障害, Carcinomatous myelopathy などがあげられているが、之らは比較的急激に病像が完成される。但し metastasis の場合に、発症が比較的緩徐の場合もあり、又剖検においても照射前 metastasis の存否を判定し得ない場合も見られた。

2. 臨床所見

A. 診断基準について

永久型45例の診断については、剖検例11例を除き次の豊倉、万年氏の判定基準に従つた⁴⁹⁾。

- 1) 照射野中に神経組織が含まれること (Linac-又はCobaltgraphyによる確認)
- 2) 照射条件、線量と臨床症状との間に密接な関係が認められること
- 3) 放射線治療後約半年～2年位の間に発症
- 4) 症状は照射部に一致してそれより下の脊髄障害
- 5) 時に Brown-Séquard 症候群で発症
- 6) 腱反射の亢進、病的反射の存在
- 7) 徐々におこる歩行障害、知覚障害
- 8) Léhrmitte 徴候を見ることがある
- 9) 脳脊髄液は正常であること
- 10) Myelogram にて通過障害のないこと (癌転移の除外)

B. 発生頻度

年令別頻度は、第1図に示すように、40～60才代に半数を占めているが、30才以下では悪性リンパ腫が相対的に多くの発症原因となつていて、これについて悪性リンパ腫患者の脊髄耐容線量の低

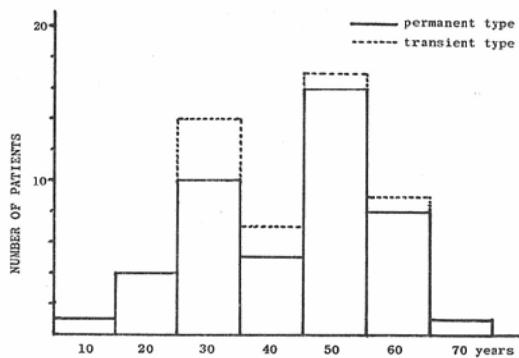


Fig. 1. Age Distribution of Radiation Myelopathy (53 Cases)

Table 1 Radiation Myelopathy Cases in Japan

	permanent type	transient type
Head and neck	epipharyngeal cancer	6
	oropharyngeal cancer	7
	hypopharyngeal cancer	4
	laryngeal cancer	3
	malignant lymphoma	7
	thyroidal cancer	2
	oesophageal cancer	2
	others	2
subtotal		33
Thorax	lung cancer (including mediastinum)	6
	oesophageal cancer	1
	Hodgkin's disease	1
	breast cancer	1
	seminoma	1
	subtotal	10
Abdomen	pancreatic cancer	1
	seminoma	1
	subtotal	2
Total		45
Total		8

下を結論する向きも見られるが、広範囲の予防又は治療照射方法が大いに関係があると思われる。

照射部位別頻度は、第1表に示すように頭頸部が最も多く75%を占め、胸部症例も約20%に、又腹部症例も2例（上腹部照射例）にみられたことは注目される。

照射症例全数に対する発生頻度についての従来の報告は、0.5～数%にまたがつて居り、著しい個体差の存在を示唆しているが、必ずしも真の頻

度を表わしていない。即ち Murphy も述べているように（多くの症例では発症以前に死亡してしまう）潜伏期の関係から長期観察例についての正しい統計がとうるべきであつて、これによつて始めて脊髄の部位別感受性を明らかにすることが出来よう。

今後の問題点は、全体としての発生率よりも、寧ろ脊髄線量レベル別 radiation risk の評価にあると考えられる。（Phillips²⁹，柄川¹⁸，Rubin & Casarett⁴²）。

C. 臨床症状の大要

病型として(1)急性型(acute type)，(2)一過型(transient type)および、(3)永久型-進行型(permanent or progressive type)と分けられているが、一過性型については、Johnes²⁶の

Table 2 Radiation Myelopathy Cases in Japan

Transient type	8
Permanent type	45 (11)
Small field*	14 (3)
Large field**	31 (8)
Total	53 (11)

() : Autopsied cases

* Less than 10 cm of spinal cord irradiated

** More than 10 cm of spinal cord irradiated

Table 3 Radiation Myelopathy Cases in Japan

Ret	Permanent type	Transient type
over 2400	3	0
2200 - 2399	4	0
2000 - 2199	5	0
1800 - 1999	7	2
1600 - 1799	7	1
1500 - 1599	4	0
1400 - 1499	2	0
1300 - 1399	5	0
1200 - 1299	1	2
1100 - 1199	0	0
1000 - 1099	0	0
0 - 999	0	2
Total	38	7

Table 4 Transient Type of Radiation Myelopathy Following Irradiation of 10 cm of the Spinal Cord- 8 Cases

Case No.	Age	Sex	Clinical symptom	Site of irradiation	Cord dose (rads/F/day)	Ret	Latent period (mo.)	Duration (mo.)	Hospital	Reference	
1	42	M	Brown-Séquard S.	C	2850/10/12	1240	3	5	Kyushu Rosai Hosp.	(15)	
2	41	F	Léhman's S.	C	2700/20/26	900	1.5	5	Hokkaido Univ. Hosp.		
3	35	F	Léhman's S.	C	2700/20/28	900	3	9	"		
4	38	M	Tonsil/RCS	C	3800/20/26	1250	3	5	"		
5	32	F	Pharynx/Ca	C	6700/34/54	1950	2	2	Tokyo Univ. Hosp.	(13)	
6	68	M	Lung/Ca	T	7000/35/42	1980	6	5	Keio Univ. Hosp.	(35)(61)	
7	39	M	Mediastinum/Ca	T	6000/34/45	1700	3	4	"	(35)(61)	
8	56	M	Epiphnx/Ca	Brown-Séquard S.	C	4500/25		25	?	Nagasaki Univ. Hosp.	(3)

Table 5 Permanent Type of Radiation Myelopathy Following

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Clinical symptom	Irradiation site	Therapy mode
1	43	M	Neck/RCS	Paraplegia	C	L
2	51	M	Tonsil/Ca	Paraplegia	C	L
3	29	M	Neck/RCS	Tetraplegia	C, T	L
4	56	M	Pancreas/Ca	Paraplegia	L	X (Sieb)
5	38	M	Epiphnx/Ca	Tetraplegia	C	L
6	52	M	Lung/Ca	Brown-Séquard S.	T	L
7	51	M	Oesoph/Ca	Paresis	C	L
8	51	M	Pharynx/Ca	Paresis	C	L+Co
9	55	M	Pharynx/Ca	Hypoesthesia	C	Co
10	50	M	Lung/Ca	Brown-Séquard S.	T	L
11	65	F	Breast/Ca	Brown-Séquard S.	T	L
12	67	M	Lung/Ca	Brown-Séquard S.	T	L
13	51	M	Larynx/Ca	Paraplegia	C	Co+X
14	38	M	Larynx/Ca	Paraplegia	C	Co+X
15	32	F	Neck/?	Brown-Séquard S.	T	L
16	18	F	Hilum/Hodgkin	Brown-Séquard S.	T	B+Co
17	60	M	Tonsil/RCS	Paresis Hypoesthesia	C	Co
18	51	M	Epiphnx/Ca	Hypoesthesia	C	Co
19	53	F	Oesophagus/Ca	Paraplegia	T	Co
20	28	M	Tonsil/malig. lymph.	Tetraplegia	C	Co+X
21	31	M	Seminoma	Dysthenia	L	Co
22	54	M	Pharynx/Ca	Brown-Séquard S.	C	Co
23	31	M	Seminoma	Paraplegia	T	L
24	24	F	Neck/Hodgkin	Paraplegia	C, T	Co
25	34	F	Neck/RCS	Paraplegia	C	Co
26	67	M	Pharynx/Ca	Léhrmitte's S.	C	Co
27	60	F	Hypophnx/Ca	Brown-Séquare S.	C	Co
28	45	F	Epiphnx/Ca	Paraplegia	C	Co+β
29	36	F	Epiphnx/Lyep.	Paresis	C	Co+β
30	60	F	Epiphnx/Ca	Hypoesthesia Dysthenia	C	Co+β
31	54	M	Epiphnx/Ca	Tetraplegia	C	X

Irradiation site C: cervical, T: thoracal, L: lumbar portion of the spinal cord.

言うように永久型への移行例が見られないとする向も見られる。之については、再び後段で取り上げてみたい。

今回のアンケート調査によつて得られた全症例を、照射野の大きさと、照射線量別に整理した(第2, 3表)。

a) 一過性型 (transient type)

第4表の様に8例にみられた。900ret以上に出現した。潜伏期は1.5~6カ月(例外36カ月)で、症状は2~9カ月持続した。症状は軽い知覚障害、Léhrmitte's signが大多数であるが、Brown-Séquard 症状も2例に見られた。何れも一過性に経過し再発はみられない。従つて本症の病理学的証明は不可能である。(第2項4参照)。

Irradiation of More Than 10 cm of the Spinal Cord- 31 Cases

Cord dose (rads/F/day)	Ret	Latent period (mos.)	Observation period (mos.)	Remarks	Hospital	References
5650/24/56	1650	24	14	Multiple fields	Ganken Hosp.	
6000/20/45	1870	20	10	Diabetes mellitus	"	(36)
4000/20/45	1250	26	13	Multiple fields	"	
4900/22/44	1370	84	67	Diabetes mellitus autopsied	"	(23)
6300/13/102	2030	8	8+	5% CO ₂ +95% O ₂ autopsied diabetes insipidus	"	
6900/23/49	2080	4	5	5% CO ₂ +95% O ₂	"	
6500/34/46	1800	29	2+		Nat. Can. Centre	
8500/49/68	2140	27	36		"	
8200/54/65	1960	15	3+		"	
5200/27/39	1550	36	24+		"	
5600/32/50	1580	33	18+		Keio Hosp.	(27)(35)
11000/57/71	2620	18	8+	Autopsied	"	(27)(35)
6750/28/65	1930	33	11+	Autopsied	Tokyo Med. Dent. Hosp.	(21)
	2630	23	9+	Autopsied	"	(21)
9500/30/75	1790	11	11		Toranomon Hosp.	(44)
5100/18/43	1300	15	21+	2 fields	Nihon Univ. Hosp.	
3900/20/28	1380	4	17		Sinshu Univ. Hosp.	
3060/17/29	1870	38	36		"	
6650/35/44	2040	10	?		"	
7600/40/50	1330	12	78		Kyushu Rosai Hosp.	(15)(16)
366/16/22	2618	29	36		Toho Univ. Hosp.	(34)
	3	24	4 fields		"	(34)
6600/23/69	1300	6	24	3 fields	Chiba Univ. Hosp.	
	4	3+	Autopsied		Gunma Univ. Hosp.	(22)
5000/23/32	1650	8	6	Autopsied	Tokyo Univ. Hosp.	(36)
6650/34/64	1760	2	7		"	(13)
5800/28/32	1710	10	6		"	(13)
	12	41	5% CO ₂ +95% O ₂		"	(13)
	31	25	5 Fu 1250mg		"	(13)
	8	20+			"	(13)
	20	20+	3 cases irrad. Autopsied		Osaka Univ. Hosp.	(27)

Therapy mode L: linear acceleator, Co: telecobalt, β : betatron, X: conventional x-ray.

b) 永久型 (permanent type)

第5, 6表の45例の中、11例が剖検で確認されている。大照射野の場合（長さ10cm以上又は多門照射）は1200ret以上で、小照射野の場合（10cm以下）は1400ret以上で、5~36カ月（1~2年が最も多く、最長7年）の潜伏期を以て出現した。

臨床症状の主症状は第4, 5, 6表に示す通り

であるが、詳細については文献を参照されたい。³⁾
18) 15) 16) 22) 23) 27) 31) 34) 35) 36) 43) 44) 52) 58) 60)

以上の症状は一般に進行性又は停止性であるが、稀に一時軽快する場合も経験する。

自験例12例（症例1~6, 32~37）は、何れも徐々に始まる四肢特に下肢の脱力、知覚異常、疼痛、痙攣等がみられ、次いで解離性知覚障害、歩行障害などの錐体路障害症状を来たすと共に、

Table 6 Permanent Type of Radiation Myelopathy Following

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Clinical symptoms	Irradiation site	Mode of therapy
32	32	M	Tonsil/Ca	Paraplegia	C	L
33	51	M	Tonsil/RCS	Brown-Séquard S.	C	L
34	58	M	Larynx/Ca	Brown-Séquard S.	C	L
35	74	F	Oesophagus/Ca	Paraplegia	C	L
36	37	F	Epiphnx/Ca	Paresis	P	L
37	54	F	Lung/Ca	Brown-Séquard S.	T	L
38	21	M	Hypopnix/Ca	Brown-Séquard S.	C	Co
39	69	M	Lung/Ca	Brown-Séquard S.	T	L
40	61	M	Hypopnix/Ca	Paresis	C	L
41	56	F	Thyroid/Ca	Brown-Séquard S.	C	Co+L
42	40	F	Gingiva/Ca	Paresis	C	L
43	35	F	Maxilla/Ca	Paresis Hypoesthesia	C	X+Co
44	46	F	Thyroid/Ca	Hypoesthesia	C	Co+L
45	43	M	Bronchus/Ca	Hypoesthesia	T	Co

Brown-Séquard 症状も不完全型から完全型へ移行し、遂には対麻痺又は四肢麻痺を来し、失禁も加わつた。病像は2~6カ月間に完成するが、その経過は極めて多彩であり、45症例中照射脊髄レベルに相当する Brown-Séquard 症状或は脊髄横断症状を示したもののが15例(33%)にみられた。

放射線脊髄炎の発現には多くの個体差がみられるが、修飾因子として動脈硬化症変化(高血圧症、糖尿病)、酸素吸入下照射治療法等があげられているが、症例2及び4の2例に糖尿病の合併、症例5及び6は5% CO₂+95% O₂ 吸入下照射が行なわれたものである。症例5において横断性脊髄炎の一症状として diabetes insipidus の合併がみられ、(尿量は1日5000~7000mlに達した)。又末梢神経症状として Horner 症状が症例2に見られた。何れも極めて稀なものであり、興味深い。^{9,28)}。夫々の症例には各種治療剤が用いられているが、効果も一過性に止るものが多く、早期診断の困難性に因る治療開始の遅延も関係するものと思われる。鑑別診断も困難な場合が多く、専門家との共同研究が望まれる。

D. 脊髄耐容線量の決定

永久型45例中、脊髄線量の評価が可能であつた35例について、夫々の線質毎にR→rad→骨吸収補正を行ない、Ellis の式に従つて N S D (ret) を求

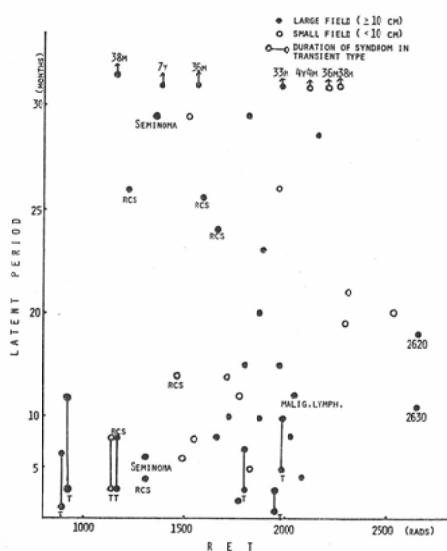


Fig. 2. Cord Dose (ret) and Latent Period (mos.)

め、これと潜伏期との関係をプロットしたものが第2図である。この図から次のことが知られる。

即脊髄耐容線量は次の様である。

- a) 小照射野の場合 (<10cm) : 1400ret
- b) 大照射野の場合 (>=10cm) : 1200ret
- c) 一過性の場合 : 900ret
- d) 系統的予防照射の場合 (例へば悪性リンパ腫、睾丸腫瘍など)、耐容線量は低下傾向にある。

Irradiation of Less Than 10 cm of the Spinal Cord- 14 Cases

Cord dose (rads/F/day)	Ret	Latent period (mo.)	Period of observation (mo.)	Comment	Hospital	Reference
6000/30/40	1700	14	25		Ganken Hosp.	
4100/15/29	1450	14	24		"	(36) (52)
7400/37/50	1960	26	11+		"	
8200/41/58	2110	50	11+	autopsied		(43)
9000/30/47	2520	20	21+	autopsied		(31) (52)
6000/24/44	1810	4	9		"	
7600/27/37	2280	19	15+	autopsied	Toho Univ. Hosp.	(34)
5000/26/40	1500	29	60		Nat. Can. Centre	
9200/44/62	2300	22	36+		"	
5600/39/64	1480	6	8		Keio Univ. Hosp.	(35)
6200/35/46	1540	8	10+		"	(35)
9000/47/69	2250	38	36+		"	(35)
7000/46/68	1760	12	36		"	(35)
9400/61/74	2200	36	?		Tokyo Univ. Hosp.	(13) (59)

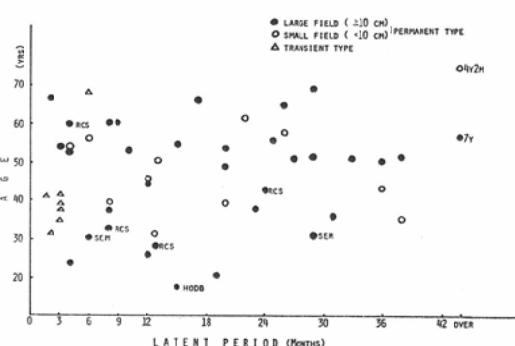


Fig. 3. Age and Latent Period(mos.)

E. 潜伏期と年令との関係

生物学的な修飾因子としての、血管病変（動脈硬化或は高血圧症の合併）の寄与を知る目的で、年令と潜伏期との関係を求めた。（第3図）その結論は、

a) 潜伏期は2～3カ月から15～38カ月に広く分布しているが、12～24カ月にpeakがみられた。最長期間例では7年である。この様に長い潜伏期が神経障害の一つの特徴と考えられる。

b) 年令と潜伏期の間には特記すべき傾向を認めない。

c) 一過性のもの7例については、何れも1～3カ月後に発症し、2～9カ月の経過の後に消退

し、その後発症を見ていらない。

豊倉ら⁸⁶も従来の文献上の症例71例について観察したが、年令との関係を認めていない。種々の因子が潜伏期に関与することは事実であるが、今後臨床例の充分な観察による潜伏期の正確化、及び潜伏期間における神経学的観察が問題となる。

F. 年令と生存期間の関係

第4図に示す様に、予後の判明した約2/3の症例は6～36カ月生存しているが、年令との関係は明らかでない。発症後3年以上の長期生存例も約1/4に見られることから、必ずしも予後絶対不良といえず、患者の管理の重要性が指摘される。

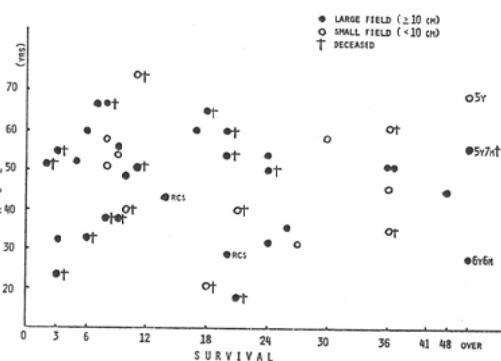


Fig. 4. Age and Survival(mos.)

Table 7 Modifying Factors of the Incidence of Radiation Myelopathy

I. Animal experiment

Author	Year	Animal	Modifying factor	Result	Comment
Asscher ²⁵⁾	1962	rat	hypertension	1500-3000 R (+)	145mgHg
Breit ²⁶⁾	1965	dog, rabbit	fractionation dose dose	500 R × 2 > 200 R × 5 Incidence ↑	dog > rabbit (weekly dose)
Zeman ²⁷⁾	1966	rat	field size individual variation Cholesterin diet anaemia ultra-sonic, edema, infection 95% O ₂ + 5% CO ₂ anoxia	Incidence ↑ large (-) (-) Incidence ↑ Incidence ↑ ?	large dose-small variation in latent period latency, pathology
Asbell et al ²⁸⁾ .	1969	rat	Actinomycin D	Incidence ↑	same for brain
Asbell et al ²⁸⁾ .	1971	rat	1-3ATA O ₂	Incidence ↑	2500 R / 1 F

II. Clinic

Author	Year	Case	Modifying factor	Result	Comment
Coy et al ²⁹⁾ .	1971	7	fractionation schema hyperbaric (3ATA) O ₂	Incidence ↑	twice weekly > daily
Van den Brenk ³⁰⁾	1968	21	hyperbaric (4ATA) O ₂	Incidence ↑	

G. 発症を修飾する因子

第7表は、従来の報告を総括したものであるが²³⁾²⁴⁾²⁸⁾¹⁰⁾⁵⁷⁾⁶⁴⁾、臨床的には照射野の長さ以外の因子を確認することは出来なかつた。

糖尿病（動脈硬化性症変）の合併を2例（症例

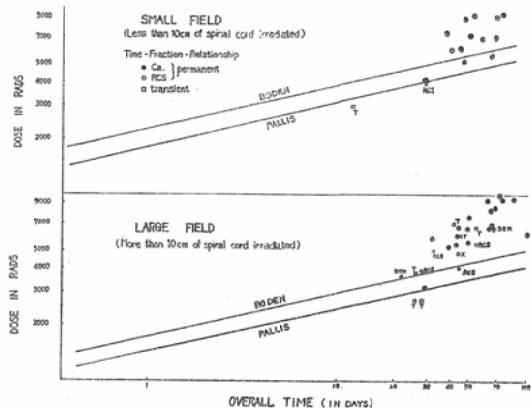


Fig. 5. Time-dose Relationship According to Field Size

2及4)，酸素吸入下(1気圧95% O₂+5%CO₂)発症を3例(症例5, 6, 28)に認めているが、そ

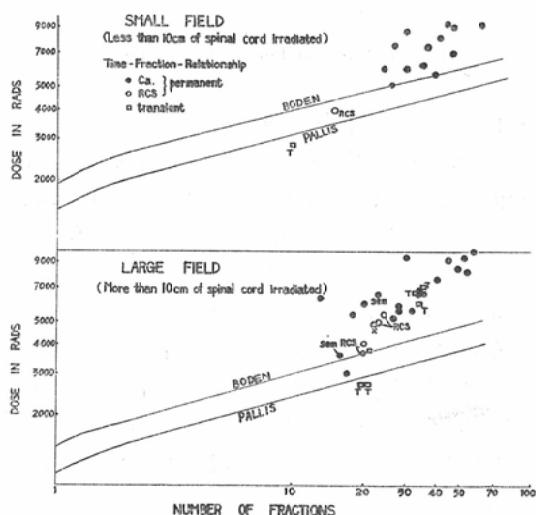


Fig. 6. Relationship Between Dose and Number of Fractions

の評価は不可能である。今後個々の臨床例につき、発症修飾因子の多角的な検討が、根気よく集積される必要がある。

H. 脊髄容線量と時間的因子

第5, 6図は Time-dose-relationship を示したもので、大小照射野共耐容線量が Boden⁶⁷⁾ と Pallis⁸⁷⁾ の線との間になり、一過性のそれは Pallis の線より稍低くなっている。大照射野において系統的照射を行なつた症例（照射野が多く、従つて照射野の長さは概ね >20cm）が低値を占めていることは注目に値する。

第7図は、Boden (1950)⁶⁷⁾, Pallis (1961)⁸⁷⁾,

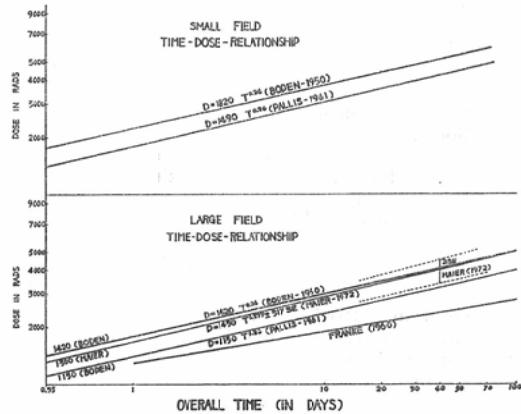


Fig. 7. Relationship Between Overall Time and Dose

Franke (1960)¹⁷⁾ の式を書いたものであるが、われわれの症例の中系統的予防照射例が Maier (1972) の式（睾丸腫瘍系統的予防照射例）とよく一致していることは興味がある。又この直線の傾斜 +0.26 が、Cohen の皮膚耐線量のそれと一致していることは、その原因が血管障害を基調としていることを示唆するものと思われる。

以上を総括すると、脊髄耐容線量は概ね Boden 及び Pallis のそれと一致していると考えられる。しかし Boden 又は Pallis の耐容線量は、conventional な時間的線量分布を採用した場合のものであり、時間的線量分布の変化により差異を生じることは、Franke¹⁷⁾ の動物実験の結果が示唆している處であり、照射条件によつては耐容線量の低下を予測して治療計画を樹てるべきであ

る。

線質依存性の存在は、動物実験の示唆するところであるが、我々の症例の中線量評価可能のもの 1 例が得られたに過ぎず、結論が得られなかつた。

I. 考察及び小括

Radiation myelopathy の生物学的修飾因子について、症例 4 は、照射野の大きさのみならず生物学的因子（たとえば個体差、血管病変の有無如何観察期間の長短等）が大いに関与していると思われる。

最近の O₂ 吸入下照射法の際、本症の発生増加が報告されつつあるが (Van den Brenk⁵⁷⁾, Coy et al¹¹⁾ この際の照射条件、即ち分割線量の増加し分割回数を減少することによつて、耐容線量の低下することが動物実験とよつて知られている。(Rubin and Casarett, Franke, Breit)⁸。

ここで特に追加したいことは Boden 又は Pallis の線より上においても、大多数の人では発症していないことである (functional toleranz: Kramer ら)、この説明としては、線量と潜伏期間及びその個体差との関係をみた Zeman のラッテについての実験がある。Zeman⁶⁸⁾ によれば潜伏期間 Y (days) = $1.589 \times 10^6 \times X^{-1.1005}$ (rads) によつて示される。線量と潜伏期が反比例すること、又潜伏期の偏差が平均値の 20~30% に達すること、線量伴つて個体差が増加と減少することを見た。これらの関係式は又家兎、犬についても恒数のみを変更することによつて適用されることが示されている (Breit)。其他線質の影響については、将来の高 LET 療法の場合、重要な問題となろう^{32) 33) 47) 58) 54) 59)}。

近い将来脊髄の打抜き照射法への関心も漸次高まつてくるものと思われる。

J. 従来の文献一覧 (第8表)^{15) 11) 12) 14) 18) 20) 24) 25) 26) 29) 80) 88) 40) 41) 45) 46) 48) 56)}

3. 筋電図学的研究

A. 目的

Radiation myelopathy の早期発見、診断等に対する応用を検討する。従来この方面の研究は黒

Table 8 Reported Radiation Myopathy

Author	Year	Cases	Diagnosis	Irradiation site	Interval (mos.) (mean)	Recommended tolerance doses	Remarks	Reference
Ahlcom	1941	4/235	hypopharynx/ca	C	12-24			(1)
Smithers	1943	1/66	oesophagus/ca	T	15			(45)
Greenfield	1948	3/180	testicular tumor	L	3.5			(18)
Boden	1948	10/161	ca of head and neck	P, C	1-15 (7.8)	2000 R / 1 F 3500 R / 17 F (large field) 4500 R / 17 F (small field)	4 cases are transient $D = 1490 \text{ RT}^{0.26}$ $D = 1920 \text{ RT}^{0.26}$	(6)
Boden	1950	3	ca of larynx, thyroid and nasopharynx	C	12-70		1 case is transient	(7)
Jacobson	1951	13/332	hypopharynx/ca	C	14-15			(25)
Malamud	1954	1	nasopharynx/ca	C	14			(30)
Itabashi	1957	2	tongue, larynx/ca	C	4.5-15			(24)
Dynes	1960	10/800	ca of head and neck, lung and mediastinum	C, T	7-50 (21.1)	4500 R		(12)
Pallis	1961	5	larynx, pharynx, thyroid and bronchus/ca	C, T	7-18	20% lower than Boden 3300 R / 42 d (large field) 4300 R / 42 d (small field)	$D = 1150 \text{ RT}^{0.26}$ $D = 1490 \text{ RT}^{0.26}$	(37)
Parker	1963	6/125	nasopharynx/ca	C				(38)
Vaeth	1964	3/323	all patients	C, L				(56)
Jones	1964	7	ca of head and neck	C	2-14 (17)	lower than Pallis (transient type) same to Boden (permanent type)	all cases are transient	(26)
Held	1964	2	ca of neck	C	17, 18			(20)
Fletcher	1965	4/112	nasopharynx/ca	C		5000 rads/5W		(14)
Atkins	1966	14	all patients	C, L	6-29 (13.9)	4750 rads/25W (22.5 MeV β -ray)	higher incidence under hyperbaric O ₂	(5)
Raskind	1967	33/83	all patients	C, L				(40)
Verity	1967	7/139*	all patients	C, T		6000 rads; lower level for lymphoma	* 1 year survivor	(58)
Van den Brenk	1968	21/357*	ca of head and neck	C	9+2.5		higher incidence under hyperbaric (4ATA) O ₂ *3 years survivor	(57)
Reagan	1968	10		C, T	5-30 (13.8)			(41)
Phillips	1968	3/350	lung and oesophagus/ca	T	10-13	1500 ret (small field)		(39)
Maier	1969	15/343	testicular tumor	T, L	4-15 (24.8)	4000 rads/20 F / 28d (1300 ret-large field) + 317 rads (Maier) Incidence: 1500-1750 ret: 1/12 1750-2000 ret: 2/4	$D = 1430 \text{ T}^{0.277}$ under 3ATA O ₂ (18%)	(29)
Tan	1969	3/22	nasopharynx/ca	C	15-36		*2 courses of irradiation given	(48)
Coy	1971	3/17	lung/ca	T		4000 rads/17 F, 2 ^X /W	under 3ATA O ₂ (18%)	(11)
		4/121	lung/ca	T		4000 rads/27 F, 2 ^X /W	in air (3.3%)	

Solheim	1971	5/1645	all patients	C	5-19		(46)
Tsuya	1972	45 (9)	all patients (permanent)	P, C T, L	3-84	1200 ret (large field) 1400 ret (small field)	all cases reported in Japan, ()author's case 3cases were irradiated under 95% O ₂ + 5% CO ₂
		8	all patients (transient)	C, T	1.5-6	900 ret	

Large field: $\geq 10\text{cm}$ Small field: $< 10\text{cm}$

Table 9 Cases with Abnormal EMG

	NSD(Ret)	Routine EMG	Evoked EMG
Radiation Myelopathy	1280 — 2040	4/4 (100%)	4/4 (100%)
Irradiated case	1520 — 2030	3/8 (35%)	6/7 (85.6%)
	1200 — 2320	6/30 (20%)	6/30 (20%)
Radiation Neuropathy (upper limb only)	1460 — 3100	5/5 (100%)	

田²⁸の家兎を用いた放電間隔変動に関する研究と、Radiation myelopathy の一症例における豊倉・万年らの報告を見るのみである³⁶。

B. 対象

第9表の如く照射後長期生存腫瘍患者41例である。この中 Radiation myelopathy 4例、脊髄被照射群37例中神経症状を有するもの6例、症状の軽微無症状のもの29例、其他対照例10例である。

C. 研究方法

普通筋電図と誘発筋電図 (Evoked electromyography)³²⁾⁵³⁾⁵⁴⁾⁶⁰⁾ とを併用した。前者は lower motor neuron の障害を、後者は主として upper motor neuron の障害を知るために応用した。

筋電図検査には上下肢の代表筋を選んだ。誘発筋電図の原理は、末梢神経に電気刺戟を与え、その支配筋に生ずる活動電位を示標として、末梢運動神経線維の伝導速度、終板の機能、脊髄の反射機能を検査するために用いられる。

たとえば膝窩部で脛骨神経を刺戟すると、支配筋の一つであるヒラメ筋から2種類の活動電位が得られる。一つは潜時数 msec のものでM波と呼ばれ、他は潜時25~30msec のものでH波と呼ばれる (Magdalenae)によれば、脊髄単シナップス

反射によって生ずる)。これを手がかりとして、その閾値 (H/M 閾値比)、波形観察、潜時、脊髄回復曲線、反覆刺戟曲線等の測定、記録により、脊髄前角細胞の興奮性や脊髄シナップス反射の検討を行なうものである。

筋電計としては三栄測器 131型を、電気刺戟には三栄測器 3 F 31型を使用した。下肢誘発筋電図検査では、被検者は腹臥位、膝関節軽度屈曲位をとらせ、脛骨神経走行部に直径 8 mm の銀板電極をおき、これを刺戟電極とし、持続 1 msec、電圧の 70Vまでの矩形波で電気刺戟を行ない、腓腸筋からの誘発電位を導出観察、記録した (第8図)。

(a) 回復曲線検査(Recovery curve)に際して

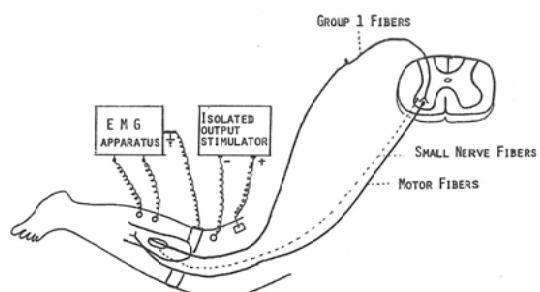


Fig. 8. Method of Recording Repetitive evoked Electromyograms

は、間隔 1, 2, 3…10, 20…100, 200…1000 msec の二重刺戟を用い、不応期を求めると共に、H波振巾の回復曲線を作成した。

(b) 誘発筋電図検査に際しては、H波およびM波の刺戟閾値を測定し、H/M 比を求めた。

(c) 反覆誘発筋電図法検査の場合は、夫々 1, 2…10, 20, 40c/sec の間隔で20発連続刺戟を行ない、夫々についてH波振巾の減衰度およびその変動範囲を求めた。

猶少數例の上肢麻痺、知覚異常例に対して上肢誘導筋電図の検査を行なつた。これは尺骨神経を刺戟して小指球筋からの誘発電位を記録、観察し、F/M 閾値比（Fは下肢のH波に相当する反射波）及び反射波（下波）出現率（正常20～40%）を求めた。

D. 結果

a) 誘発筋電図検査

1) 脊髄回復曲線

第9(a)図は対照群を重ね書きしたものであるが50～100msec で出現したあと、緩やかな回復に向い、100～250msec で最高値を示すが100%を超える過常期は認められない。

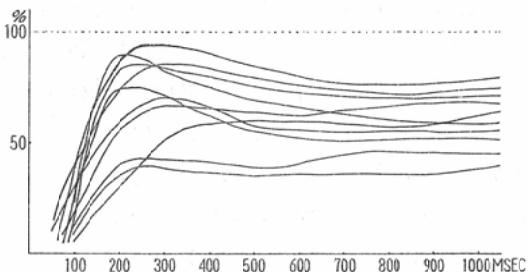


Fig. 9. (a) Recovery Curve
Normal pattern

Radiation myelopathy では、対照群に比べ、明らかに曲線の始まりや立ち上がりが早く、全例に 100%を超える過常期の出現がみられ、最高は 150% に達した（症例 3, 29才男で Tetraplegia を呈した）（第9(b)図）。

被照射有症状群には、1 例を除き、7 例中 6 例が 100%を超える過常期を示し、この中最高 140% 及び 105% を示した 2 症例（症例 6 及び 35）は

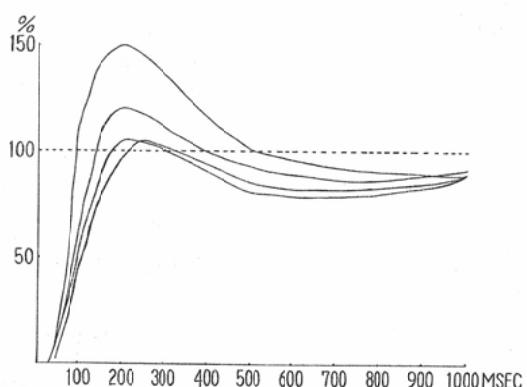


Fig. 9. (b) Recovery Curve (Radiation myelopathy)
All cases of raditaion myelopathy demonstrated supernormality, which consisted on response exceeding the 100% level.

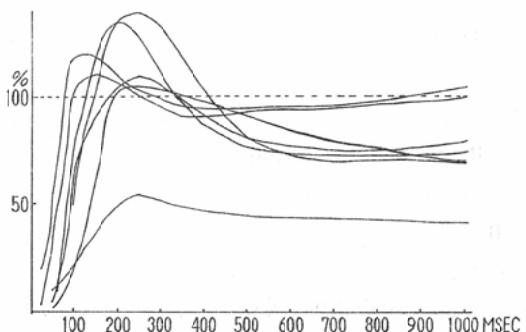


Fig. 9. (c) Recovery Curve (Irradiated Case, with Symptoms)
All except one irradiated case with symptoms demonstrated supernormality. 2 radiation myelopathy cases were later encountered among these.

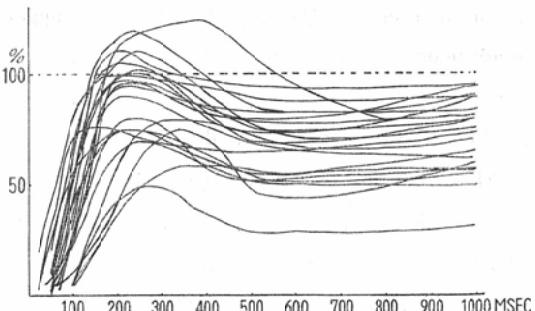


Fig. 9. (d) Recovery Curve (Irradiated Case, subclinical)

d) Few among the irradiated cases without symptoms demonstrated supernormality. Irradiated cases should be observed for possible development of radiation myelopathy.

後に Radiation myelopathy を発症した。因みに除外された1例は末梢神経性の障害を訴へたものであつた(第9(c)図)。

無症状群では、回復の比較的早いものから遅いものまでいろいろ認められ、また過常期も6例を除いて100%以下であつた(第9(d)図)。

以上の3群について、過常期を一括したものが第10(a)図である。不応期の値を一括してみると

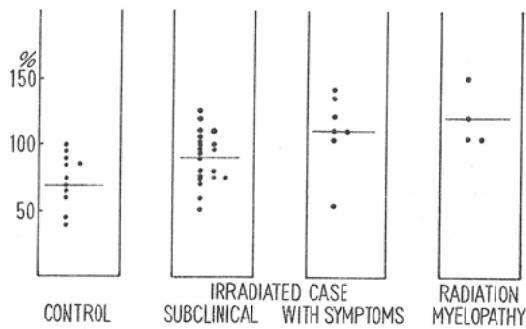


Fig. 10. (a) Supernormality (Evoked EMG)
Supernormality was observed among irradiated cases with symptoms and radiation myelopathy.

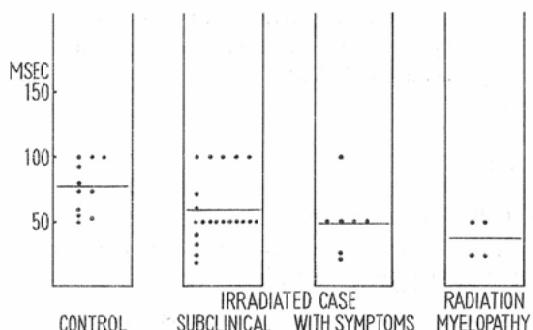


Fig. 10. (b) Latent Period (Evoked EMG)
Decreases in the average latent periods were found in the following order: control; irradiated cases without symptoms and with symptoms; radiation myelopathy, indicating upper motor neuron disturbances.

と Radiation myelopathy 及び脊髄被照射有症状群で不応期の短縮が認められた。即ち対照群では平均78.5msec、無症状群59.4msec、有症状群49.3msec、Radiation myelopathy で37.5msec であつ

た(第10(b)図)。

2) H/M 比の測定

対照群では0.99、無症状群で0.98と両者間に差はないが、有症状群及び Radiation myelopathy では夫々0.82、0.73と低値を示し、H波反射系の興奮閾値の上昇を示唆した(第10(c)図)。

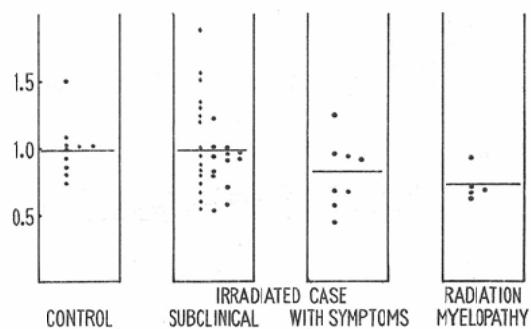


Fig. 10. (c) H/M Threshold Ratio (Evoked EMG)
A slight decrease tendency of H/M threshold was seen in irradiated cases with symptoms and radiation myelopathy.

3) 反覆誘発筋電図法 (Repetitiv irritation-curve)

対照群では第11(a)図の如く、刺戟頻度の増加に従つて、H波振巾の減衰は著明となり、1～2発目以後は大体一定の値を持続する。H波減衰度の変動範囲を知るために10名の各サイクル別のH波の値を重ね書きした。周波数の小さい領域では2発目以降の振巾は持続的に減衰し動搖は軽度であり、周波数の大きい領域では振巾減衰は高度となるが、動搖度の増大は軽度である。

Radiation myelopathy では、4例全例が周波数の小さい領域で振巾減少は極めて軽度であり、正常変動範囲を越える動搖を示し、中には100%を越えるのも見られた。周波数の大きい領域でも、1例を除いて振巾減衰は軽度であり、又動搖度も大となる傾向がみられた(第11(b)図)。

有症状群では、全般的に対照群と比して振巾の減少が少く、正常変動範囲を越える高振巾を示すものが見られた。大きい周波数(10, 20c/s)においても正常動搖範囲を越えて高い振巾をみたもの

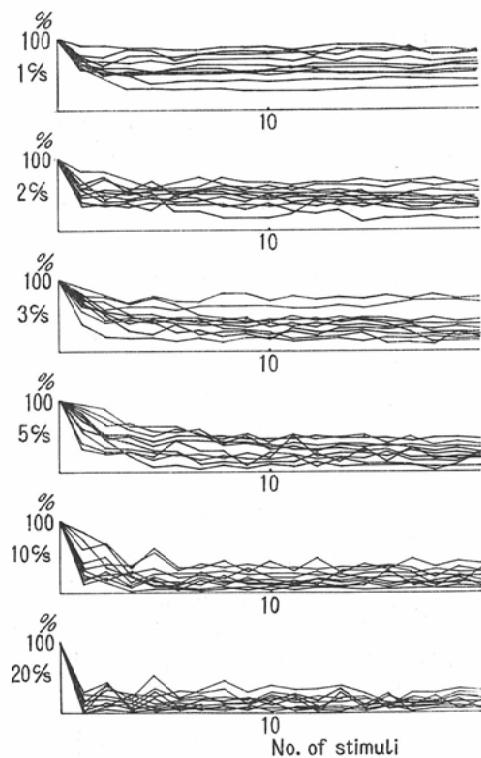


Fig. 11 Repetitive Evoked EMG
(a) Normal pattern

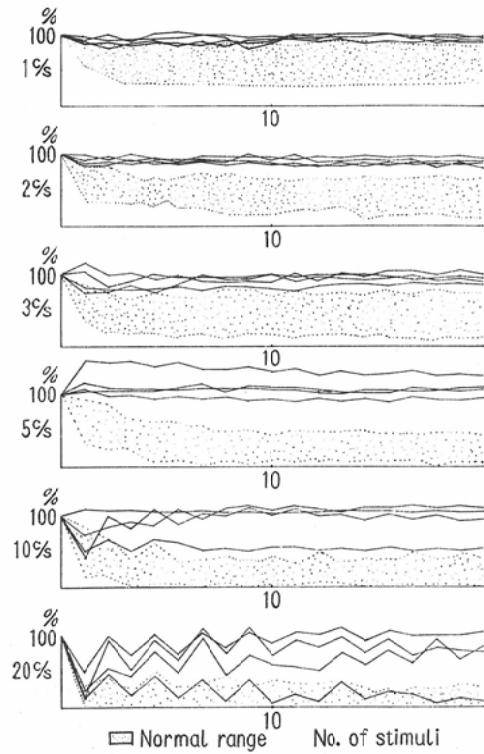


Fig. 11.
(b) Radiation myelopathy; all cases showed hyperexcitability. (Dotted area indicates normal variation)

Table 10 Radiation Myelopathy (4 cases)

Irradiation site	Ret	Routine EMG		Evoked EMG(lower extremity)				Clinical symptoms
		Upper extremity	Lower extremity	Recovery curve (%)	Refractory period (msec)	H/M threshold ratio	Repetitive evoked EMG	
C	1950	F S C NMU ↓ (later E.S.)	NMU ↓ (later E.S.) P S R	120	25	0.91	spastic	Paraplegia → Tetraplegia (Fig. No. 5)
C, T	1210	F S C NMU ↓ Complex NMU	F S C NMU ↓ P S R Low A.V.	150	25	0.73	spastic	Tetraplegia (Fig. No. 34)
C	1880	F S C Low A.V.	P S R	105	50	0.70	spastic	Brown-Séquard S. (Fig. No. 3)
C	2030	F S C NMU ↓ H. A. Complex NMU	F S C NMU ↓ H. A. P S R	105	50	0.67	spastic	Tetraplegia (Fig. No. 35)

NMU ↓: Decreased NMU, FSC: Fasciculation voltage, Low A.V.: Low amplitude voltage,
PSR: passive stretch reflex, H.A.: High amplitude voltage, E.S.: Electrical silence

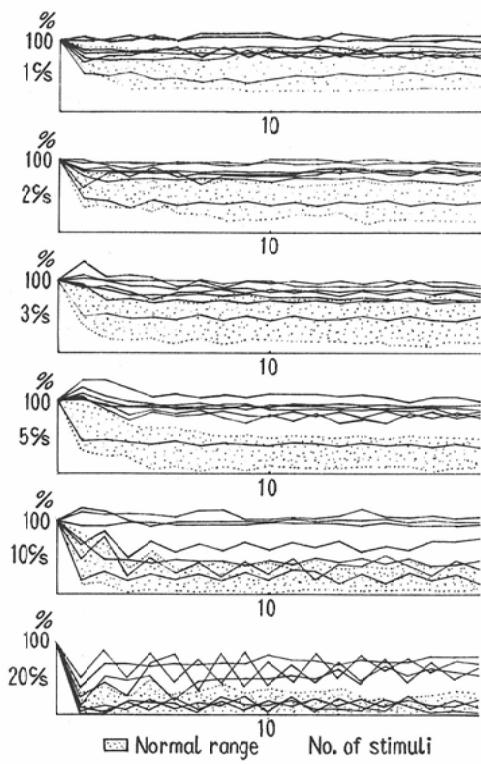


Fig. 11.
(c) Irradiated cases with symptoms; three hyper-exciteable cases developed radiation myelopathy later.

が4例あり、その中の1例から後に Radiation myelopathy が発症した(第11(c)図)。

無症状群では、30例中回復曲線で異常を認めなかつた24例は、反覆誘発筋電図でも略正常変動範囲にあつた。回復曲線で異常を認めた6例においては、概ね減衰が軽度であり、5 c/sにおいて全例が正常変動範囲を越えた高い振幅を示した。周波数の小さい領域では乳癌及び Seminoma の2例が正常変動範囲を越える変動を示した(第11(d)図)。

4) 小括

以上誘発筋電図検査においては、Radiation myelopathy の全例に、脊髄上位運動 neuron の障害を示唆する異常所見が得られた。これは Radiation myelopathy の臨床所見、病理組織学的所見

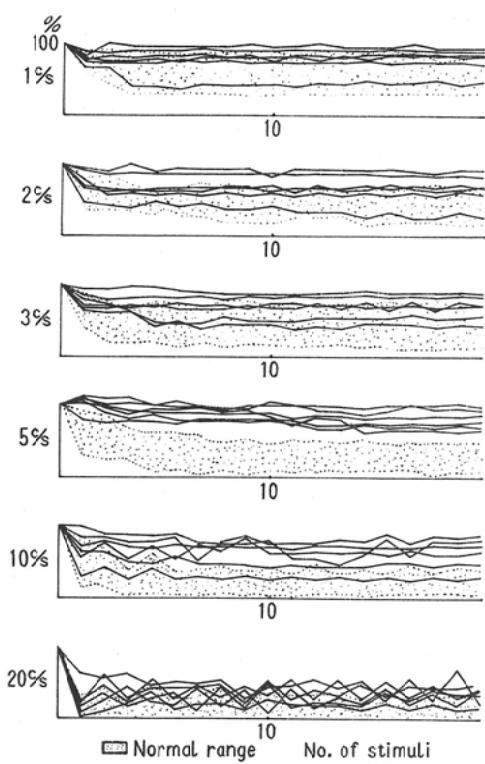


Fig. 11.
(d) Irradiated case without symptoms; some hyper-exciteable cases need further follow up.

に対比するものと思われる。有症状群の7例中6例に回復曲線及び反覆誘発筋電図に異常を認め、後にこの中から2例の Radiation myelopathy を発症したことは注目されよう。又無症状群においても少数例の異常を認めたことは、本症の screening の意味からも、今後の followup が必要である。

b) 普通筋電図検査

第10表に Radiation myelopathy 4例の筋電図所見を総括した。何れも頸髄部照射例であるが、下肢に passive stretch reflex が全例に陽性であり、誘発筋電図の所見と併せ考え、脊髄上位中枢の障害により反射亢進状態を来たものと考えられる。上肢についても未検査の1例を除き全例に Fasciculation voltage が高率に出現して居り、脊髄前角細胞の変性が考えられる。

有症状群7例において、Radiation myelopathy

Table 11 Irradiated Case with Symptoms (7 cases)

Case	Irradiation site	Ret	Routine EMG		Exoked EMG (lower extremity)				Clinical symptoms
			Upper extremity	Lower extremity	Recovery curve (%)	Refractory period (msec)	H/M threshold ratio	Repetitive evoked EMG	
1	T	1740	—	NMU ↓	105	50	1.0	spastic	Paraparesis radiation myelopathy (Fig. No. 37)
2	C, P	1480	—	normal	135	50	0.95	spastic	Transient sensory disturbance Léhrmitte's sign(+)
3	C	2000	NMU ↓ Low A.V.	NMU ↓ Complex NMU	120	25	1.25	spastic	Lower extremity paresis
4	C	1460	—	P S R	110	25	0.55	spastic	Lower extremity sensory disturbance
5	C, P	normal		—	110	50	0.41	spastic	upper extr. transient dysesthesia and sensory disturbance
6	C	1570	F S C H. A. NMU ↓	normal	55	50	0.75	normal	r. upper extremity paralysis (post-operative irradiation)
7	T	2000	—	P S R	140	50	0.67	spastic	lower extr. paresis and sensory disturbance Brown-Séquard S.

Irradiation site. P: pons, C: cervical spine, T: thoracal spine

同様 Fasciculation, High amplitude voltage 等の異常所見を示すものが多く、誘発筋電図の所見と併せ考え略全例に脊髄前角細胞の障害が推定される。この中臨床症状の著明な2例（症例6及び25）は後に Radiation myelopathy を発症したことを注目したい（第11表）。

無症状群には異常をみとめたものもあるが前2者に比して少ない。下肢EMGでUnit減少を示した1例は後に Radiation myelopathy を発症した（症例37）。又上肢の運動、知覚障害が臨床的に著明であった4例（症例4, 5, 6, 7）では、筋電図に異常が見られ Fasciculation, High amplitude voltage 等の上位 neuron 障害を示唆する所見と共に、Normal NMU voltage の減少（Unitの減少）又は消失、Complex NMU voltage も併存し、末梢性障害が共存した。この4例は何れも臨床的に放射線の強力照射、手術創への術後照射併用例であつて中枢性障害のみならず末梢障害を来たしたものと考えられる。今後の課題と考えられる³⁸⁾⁴⁷⁾（第12表）。

黒田は脊髄照射された10例の悪性腫瘍患者の普

Table 12 Irradiated Cases Without Symptoms (29 Cases)

Age: 21—73 yrs	Sex: Male 14, female 15
Primary lesion:	
Breast Ca	11
Oesophagus Ca	6
Tonsil RCS	4
Larynx Ca	2
Lung Ca	1
Ret: 900—2210 rads	
Abnormal routine EMG:	
Fibrillation voltage	2 cases
Fasciculation voltage	2
High amplitude voltage	3
Complex NMU voltage	2
Grouping voltage	1
Passive stretch reflex	2
Abnormal evoked EMG:	
Spastic response: 6 cases	
recovery curve	100—120% (mean 105%)
refractory period	25—50msec (mean 45 msec)
H/M threshold ratio	0.54—1.0 (mean 0.77)

通筋電図検査で、縦隔洞腫瘍の1例の肋間筋に Fibrillation voltage, Fasciculation voltage を認め、放射線の脊髄照射の影響の結果であろうと推

論している。

豊倉らは Radiation myelopathy の 1 例 (症例 2) の上下肢筋に Unit の減少と, polyphasic potential の出現を報告している。この例では Horner 症状も伴つた。我々の検査では Radiation myelopathy の全例に普通筋電図に異常を認めたが Radiation myelopathy に特有な異常筋電図所見が見られないことから、鑑別診断と、followup が、肝要であると考えられる。

猶小児の傍大動脈領域照射例 4 例 (夫々 880, 960, 1100, 1790ret 照射) を、照射後夫々 1, 6, 2, 4 年後に検査したが何等異常をみとめなかつた。

E. 考察及び小括

a) Radiation myelopathy 4 症例全例に誘発筋電図、普通筋電図ともに被照射高位中枢レベルの障害を示唆する異常を認め、その所見は臨床症状とよく一致し、本症の診断上有意義な結果と考えられる。

b) 被照射例中何等かの神経症状を有する症例 7 例中、高率に異常所見を認め、後にその中から 2 例の Radiation myelopathy の発症を見た。又症状のないもの（軽度のものを含む）29例の中でも筋電図学的に異常所見をみとめたものがあり、鑑別診断及び今後の follow-up が重要と考えられる。

Table 13 Pathological Findings According to Varying Doses of Spinal Cord Irradiation

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	R E T	Observation period(mos.)	Irradiation site	Pathological findings				Remarks
							Coagulation necrosis	Status spongiosus	Nerve cell degeneration	Vascular change	
1	51	M	Neck/RCS	1090	6	T	—	—	—	—	normal
2	27	M	Testis/Seminoma + Embryonal Ca	1370	8	T, L	—	+	—	—	normal
3	26	M	Testis/Embr.	1441	10	T, L	—	+	—	—	lower extremity sensory disturbance
4	30	M	Tonsil/Lym. ep.	1470	2	P, C	—	—	—	—	normal
5	45	F	Lung/Ca	1540	4	T	—	—	—	—	normal
6	74	M	Lung/Ca	1660	9	C, L	—	—	—	+*	normal
7	69	F	Thyroid/Ca	1710	1	C, T	—	#—+	—	+	normal
8	54	F	Ependimoma	1870	2	T, L	+	+	+	+	Transv. Myelitis (Bone metastasis)
9	53	M	Oesoph/Ca	1820	33	T, L	—	+	—	+	normal
10	74	M	Oesoph/Ca	2010	1	T	—	+	—	+	normal
11	63	M	Oesoph/Ca	2220	8	C, T	—	—	—	—	normal
12	66	F	Oesoph/Ca	2240	7	C, T	—	—	—	—	normal
13	56	M	Pancreas/Ca	1370	151	T, L	#	#	#	#	Rad. Myelopathy
14	38	M	Neck/RCS	1950	16	C, T	#	#	#	#	Rad. Myelopathy
15	74	F	Oesoph/Ca	2030	61	C	#	#	#	#	Rad. Myelopathy
16	37	F	Epiphx/Ca	2420	41	P	#	#	#	#	Rad. encephalopathy
17	39	M	Rectum/Ca	2540	2	T	#	#	#	#	Transv. Myelitis (Bone metastasis)
18	65	M	Epiphx/Ca	2550	15	P, C	—	+	+	+	Garsin's syndrom (metastasis)
											Diabetes mell. hypertension BLM

RCS: Reticulum cell sarcoma, Sem: Seminoma, Embr.: Embryonal carcinoma,

Lym. ep.: Lymphepithelioma, Ca: carcinoma

c) 其他4例に筋電図学的に Radiation neuropathy を示唆する所見が得られたものがあるが、全例に手術を併用して居り、放射線のみに起因したと結論することは出来なかつた。

4. 病理学的研究¹⁹⁾²¹⁾²²⁾²⁶⁾⁴⁰⁾⁶¹⁾⁶³⁾⁶⁴⁾⁶⁵⁾

A. 症例

対照は18例であり、照射線量は1090～2550ret、照射終了後の期間は最短1カ月、最長12年7カ月に亘つてゐる。この中腰髄、胸髄および延髄部照射後に発病した3例の Radiation myelopathy について詳細を紹介する(第13表)。

第1例(症例4, 56才男) 膀胱

$\text{Th}_{10}\text{-L}_3$ に亘り、 ^{60}Co γ 線1370ret 照射後、12年7カ月を経過したもので、7年前 Radiation myelopathy を発症した。高血圧症(180/100mmHg)、糖尿病、肝硬変、脳軟化症を合併し、腹部大動脈には中等度の硬化性病変が見られた。膀胱の大部分を占める癌組織は纖維化し、一部に囊胞形成、肝左葉及び周辺部リンパ節転移が見られた。



Fig. 12.



Fig. 12. (a) Radiation Myelopathy (466-10)
a) Coagulation necrosis mainly in the white substance and partly in the lateral funicles of the lumbar portion of the spinal cord (L_{1-2}). K.B. stain

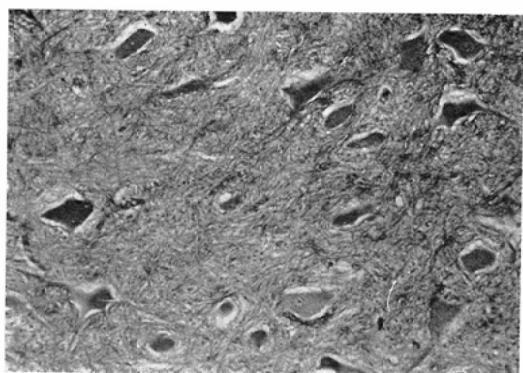


Fig. 12.
b) Nucleolar pyknotic degeneration in the lumbar portion of the spinal cord (L_{1-2}). K.B. stain, $\times 100$

照射野に含まれる脊髓 L_{1-2} の外側錐体路を中心として、比較的限局性の著明な軟化壊死巣及び海綿状態が見られたが、灰白質及び神経細胞の障害は比較的軽度であつた。髓外血管は、中・小動脈及び静脈にフィブリノイド変性及び閉塞を、髓内小動脈に中等度の硝子化が見られた。髓膜には中等度に肥厚が見られた(東京厚生年金病院整形外科石川博士による)(第12図)。

第2例(症例5, 38才男) 鼻咽頭癌

常圧95% $\text{CO}_2 + 5\% \text{O}_2$ 吸入下に1950ret 照射により Radiation myelopathy を発症したもので、肉眼的に照射野に含まれる延髄-C₇ 髓節は腫脹し、もろく、剖面は混濁し、組織構築は不鮮明である。

前縁を残して全体が著明な壊死巣と化し、白質は一様に海綿状態となり、血管には内壁肥厚及び閉塞が見られた。同様の変化は髓外血管にも認められた。又灰白質中の神経細胞は中等度に変性し、殊に最上部の延髄オーリープ核の神経細胞には、核濃縮から高度の空胞変性乃至は消失にいたる種々の段階の変性像が認められた。通常神経細胞にこの様な著しい変性所見を認め難いことを考えると、 O_2 吸入の効果とも考えたい。因みに患者の左側頸部皮膚には著しい色素脱失が見られている(第13図)。

又凝固壊死巣に接する根部神経は殆んど正常に

保たれ、末梢神経の放射線抵抗性の大きいことが推定され、興味ある所見と思われる。

第3例（症例36、37才女）上咽頭癌

上咽頭部に対して2420ret 照射後、Radiation encephalopathyを発症したもので、原発巣は照射によつて消失し、遠隔転移巣は見られない。第14図に示すように脳橋の大部分及び延髄下部に及ぶ範囲に、軟化壊死巣が認められ特に脳橋の右側に著明であり、脱髓巣に一致して染色性の著しい低下が見られる。組織学的に中心部は細胞浸潤を伴はぬ強い壊死巣で、周辺部は脱髓、神経細胞の著明な変性が見られる。軟化巣内及び辺縁部の小動脈の壁肥厚とフィブリノイド変性、又髓外動脈（前脊髓動脈）の内皮細胞の著しい肥厚を認め。偶々長瀬は、最近第4表の肺癌症例6が7000rad/42日照射後6カ月にRadiation myelopathyを発症し、5カ月病状が持続、症状消失後3年9カ

C₁C₃C₆C₇

Th-1



Th-3

Fig. 13. (a) Radiation Myelopathy (S-1374)
(a) Nearly complete coagulation necrosis is seen in the portion of C₁-Th₃ of the spinal cord.

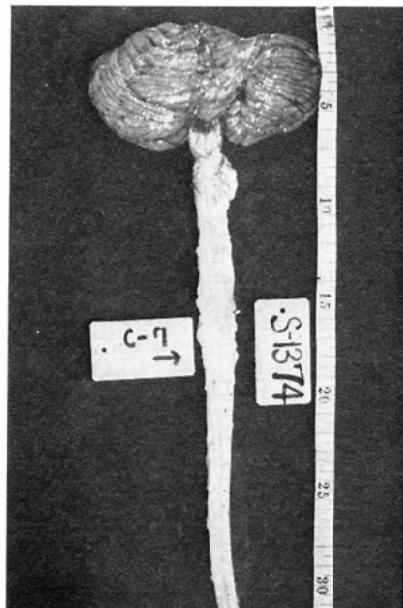


Fig. 13.
(b) Cloudy swelling in the cervical portion of the spinal cord.



Fig. 13.
(c) Irradiated skin of the left side of the neck, showing marked depigmentation.

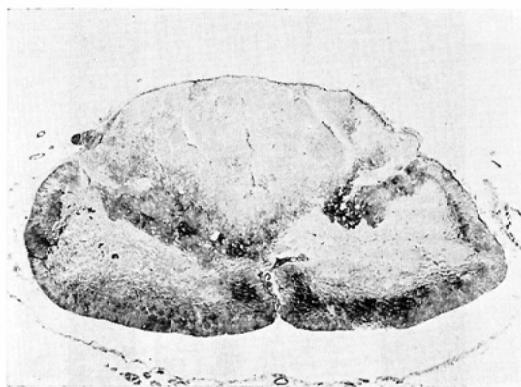


Fig. 13.

(d) Complete coagulation necrosis is seen excluding only anterior margin of the spinal cord (L_7).

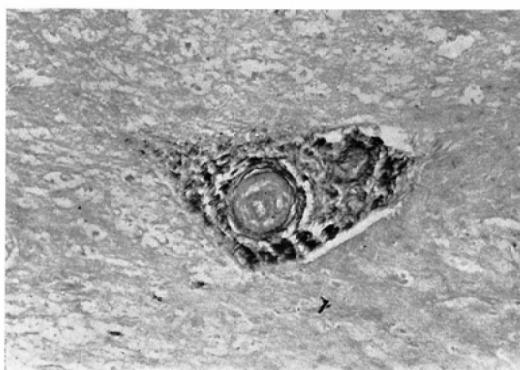


Fig. 13.

(e) Intimal thickening and perivascular fibrosis of the wall of a small artery, surrounded by complete coagulation necrosis (C_5). Masson stain, $\times 100$

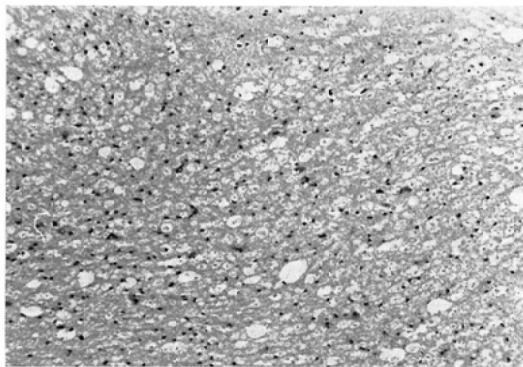


Fig. 13.

(f) Moderate status spongiosus in the white substance (C_3). H.E. stain, $\times 100$

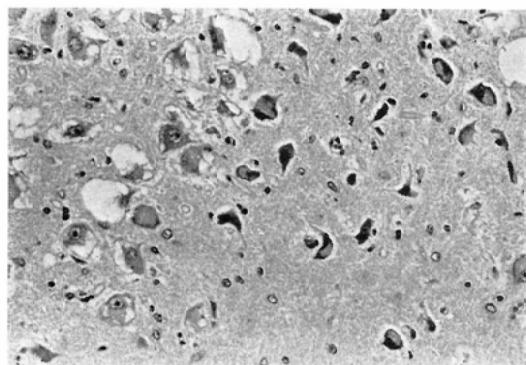


Fig. 13.

(g) Nucleus oliva. Nucleolar pycnosis and vascular degeneration of the neuron. H.E. stain, $\times 200$



Fig. 13.

(h) Marked status spongiosus of the anterior portion of the spinal cord. The intima of the extradural small vessels is slightly thickened (C_3). H.E. stain, $\times 40$

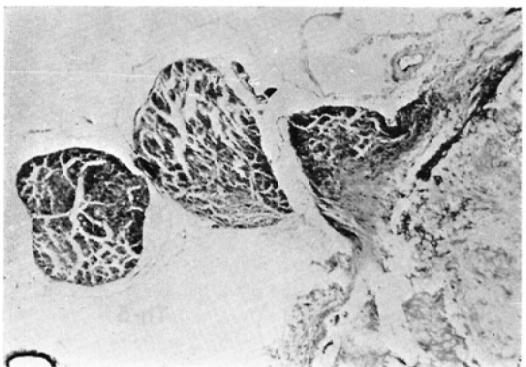


Fig. 13.

(i) Spinal nerve radices were normal (C_6). H.E. stain, $\times 40$

月後死亡（照射終了後約5年9月），剖検し得た興味ある症例を報告した。これによれば照射野に一致して側索を中心とする中等度の凝固壊死と海綿状変性がみられ、放射線照射の影響と考えられた



a) transverse section of the pons
(crus of trochlear nerve)



b) nucleus trigeminus



c) nucleus abducens



d) upper portion of the nucleus oliva

Fig. 14.

(a) S-1067_c; Radiation Encephalopathy

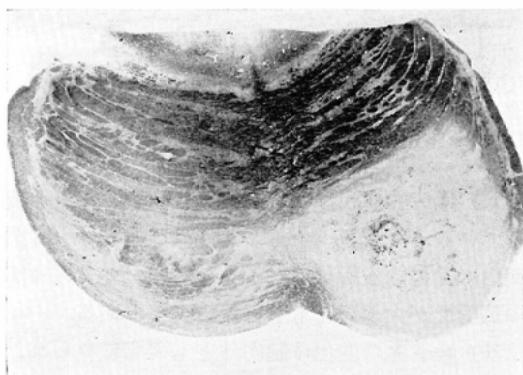


Fig. 14.

(b) Marked coagulation necrosis, mainly in the ventral half of the pons. K.B. stain

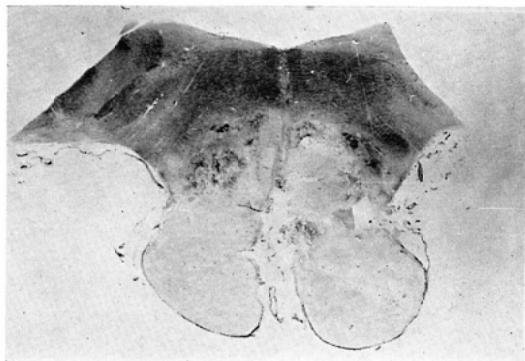


Fig. 14.

(c) Marked coagulation necrosis in the pons. K.B. stain, $\times 100$

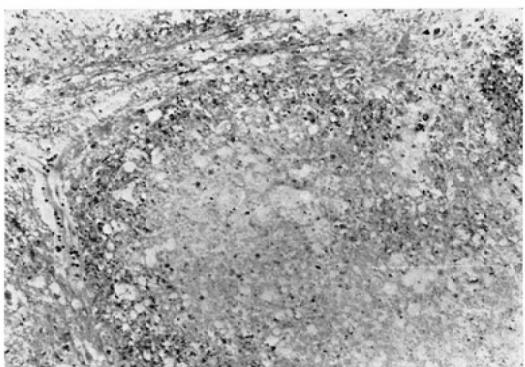


Fig. 14.

(d) Marked coagulation necrosis in the pons. Marked intimal thickening in the middle-sized artery small vessel. H.E. stain, $\times 100$

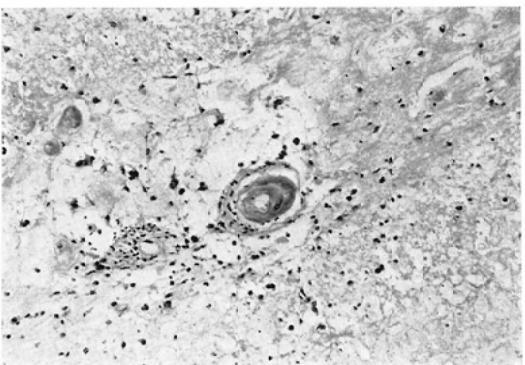


Fig. 14.

(e) Marked coagulation necrosis in the pons. Marked intimal thickening in the middle-sized artery small vessel. H.E. stain, $\times 100$

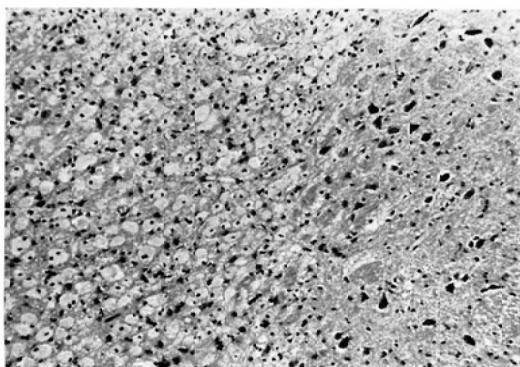


Fig. 14.

(f) Status spongiosus of the medulla in the left half of this photomicrogram. H.E. stain, $\times 100$

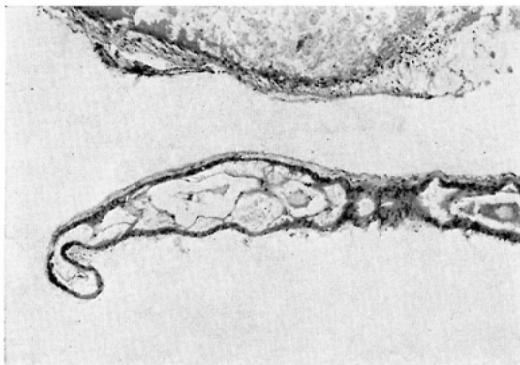


Fig. 14.

(g) Marked intimal thickening of the extradural spinal artery. H.E. stain, $\times 40$

(第15図). 今後この様な剖検例を集めることにより、両型の関係を確証しうるものと思われ興味ある症例と考えられる。

B. 考察及び小括

対照18例を総括する(第13表).

a) 著しい病変は一般に線量の多いもの、又は経過の長いものに頻発する。

b) 強い病変は凝固壊死(Radionecrosis)となり核染色性の低下を見る。これより軽度のものは神經細胞周辺部水泡形成、脱髓、軸索の各種変性が見られ、海綿状(status spongiosus)を呈する。一般に白質が灰白質に比して感受性が大きく、病変の主体をなしている。グリア細胞の反応は一般に弱い。

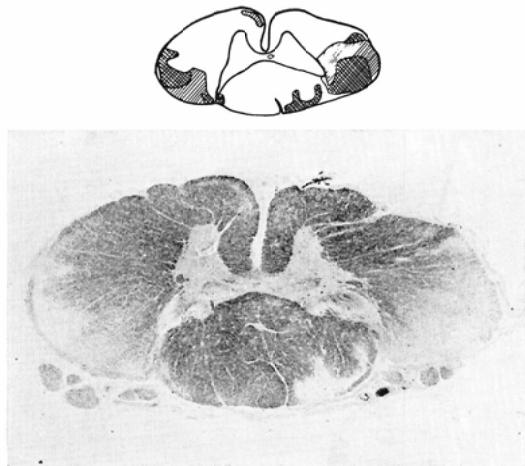


Fig. 15. Case 6 Transient Myelopathy
(a) Moderate coagulation necrosis in the lateral and posterior funicles of the thoracic spinal cord. (Courtesy of Dr. T. Nagase)

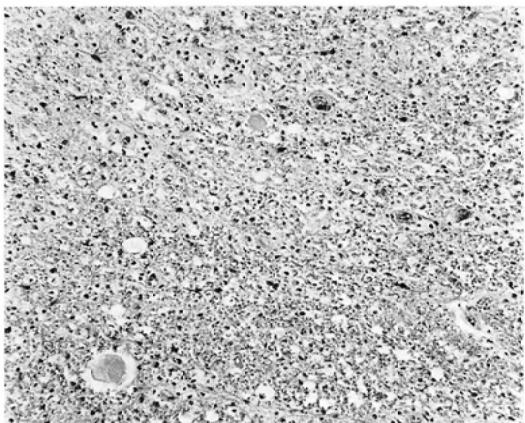


Fig. 15.
(b) Moderate radionecrosis in the upper half, and moderate status spongiosus in the lower half of the photomicrogram. (Courtesy of Dr. T. Nagase)

c) 臨床的症状は屡々側索又は後索障害を示唆しているが、病理学的に regional sensitivity を明白に裏付ける所見は得られなかつた。又辺縁部の感受性が大きいとも限らないようである。

d) 血管系の変化は髓内外とも著明に見られ、小動脈、静脈共に壁肥厚、硝子化、フィブリノイド変性、血栓形成、その周辺部に二次的に実質の変化を伴う場合が多くみられ、間接作用説の根拠

をなしている。又動、静脈の病変の程度にも著差はないようである。

e) 照射野内髓節の根神経、後根神経節はよく保たれて居り、放射線低抵抗性であることを示唆している。

f) 18例の剖検例中、酸素増感効果、糖尿病の合併による修飾作用が示唆される場合も見られ、今後の研究課題と考えられる。

III. glycolysis に対する放射線頭部照射の影響（生化学的研究）

1. 目的

中枢神経系は体内において最も盛んに物質代謝を営んでおり、このために多くの energy を必要とするが、之は主として glucose の酸化的磷酸化に由来する（呼吸商が 1）ので之を示標として、放射線の影響を生化学的に把握しようと試みた²⁾。殊に最近の酸素吸入下放射線治療において、radiation myopathy の多発が注目されて居り、O₂による修飾如何も今後の興味ある研究課題となつてゐる⁴⁾⁵⁾。

著者は ¹⁴C-U-glucose 及び ¹⁴C-l-acetic acid を腹腔内注射後、2 時間以内に呼気中に排泄される ¹⁴CO₂ を示標として glycolysis に対する頭部照射の影響を観察した。前者は glycolysis の全経過（嫌気性→好気性解糖回路）に及ぼす影響を、後者は glycolysis の後段階にあたる好気性解糖回路（Krebs cycle）に対する影響を分析するために用いられた（第16図）。

示標として用いたのは次の 4 つである。

1. 呼気中 ¹⁴CO₂ 回収率（2 時間以内）
2. 呼気中単位時間当たり ¹⁴CO₂ 排泄率曲線
3. Macroautoradiograph による検討
4. 病理組織学的検討

2. 対象及び照射条件

体重 250～350 g の Donryu rat を使用した。一部に ddY 系マウスを使用した。餌及び水は任意とした。

使用装置：東芝 13MMR : 10 MeV Linac-X線

Bolus : Mix-D 厚さ 2.5 cm

照射野：頭部照射の場合 3 × 3 cm とし、鼻尖部

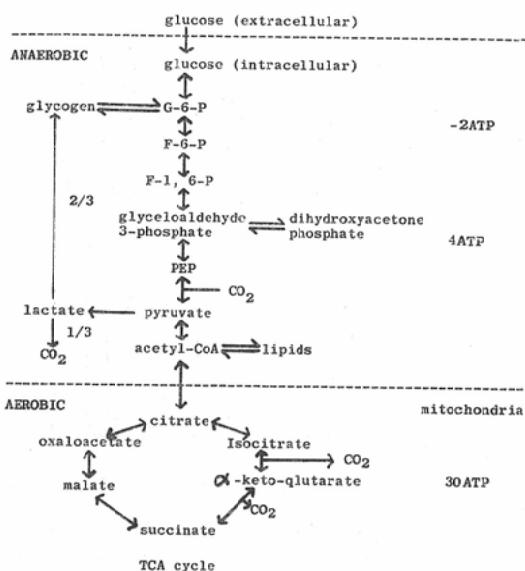


Fig. 16. Main Pathway of Glycolysis

は遮蔽した。

一回照射線量：0, 1,000, 3,000, 5,000, 10,000rad

線量率：300～400rad/分

観察時間：照射前、照射後 2 時間、1 日、3 日、5 日（計 5 回）に亘り同一動物について無麻酔、無緊縛条件下で経過を観察した。

3. 各種示標：その測定法測定結果とその評価

A. 呼気中 ¹⁴CO₂ 蓄積曲線及び全回収率（2 時間以内）

鈴木・重松⁹⁾らによつて開発された呼気中 ¹⁴CO₂ 連続測定用液体シンチレーション装置を用い、2 時間以内の蓄積曲線を描記させると共に、2 時間後における ¹⁴CO₂ の全回収率を求めるものである。

測定法は第17図に示すように動物腹腔内に、一匹当たり ¹⁴C-U-glucose (50mCi/mM) 約 4 μCi, 又は ¹⁴C-l-acetic acid (30mCi/mM) を 0.83 μCi 注射直後、無緊縛、無麻酔の状態で closed air flow

* 頭部照射の際の体内散乱線量は Ionex TLD (BeO) 及びラット用ファントームを用いて測定した。頸部臓器（甲状腺）以下では頭部照射線量の $1/100$ 以下となつた。（尾内他）

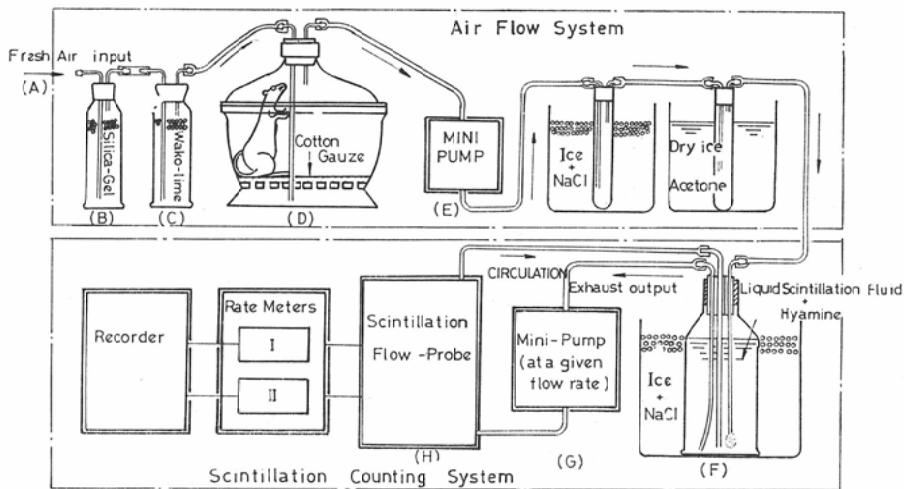


Fig. 17. Outline of a combined system for continuous counting of expiratory $^{14}\text{CO}_2$.
The system consists of air flow system and scintillation counting system. (S. Suzuki and A. Shigematsu)

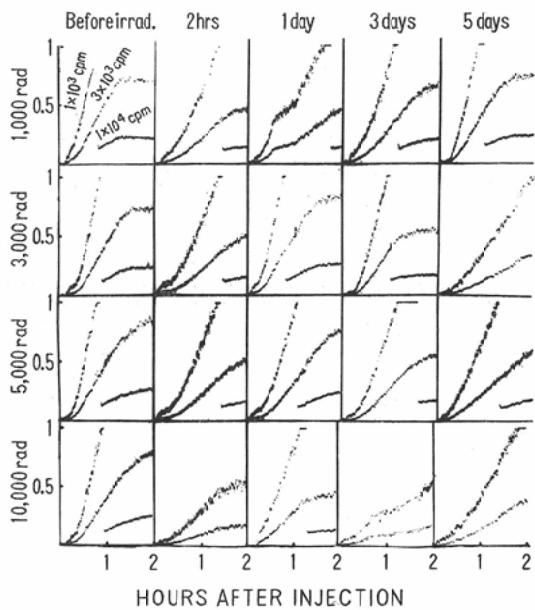


Fig. 18.

Effects of Whole-head Irradiation on Changes in Cumulative Patterns of Expiratory $^{14}\text{CO}_2$ after ^{14}C -glucose Administration

A series of cumulative patterns of expiratory $^{14}\text{CO}_2$ during 2 hours after intraperitoneal injection of ^{14}C -glucose. Ordinate indicates cpm, and horizontal axis hours after injection. A dose-dependent lowering of cumulative pattern was noted.

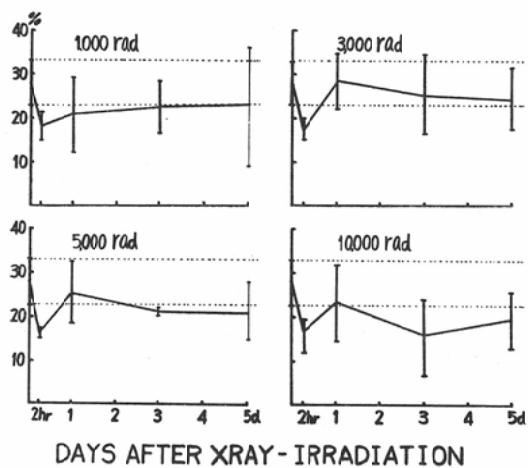


Fig. 19.

Effects of Whole-head Irradiation on $^{14}\text{CO}_2$ -yield
Following ^{14}C -glucose Administration

$^{14}\text{CO}_2$ -yield (percent) shows a significant drop after 2 hours, followed by recovery. Incomplete recovery was seen at 5 days in the 5000 and 10000 rad groups.

system 中に置き、呼気中に排泄された $^{14}\text{CO}_2$ をラジオガス液体クロマトグラフ（友野ら）装置¹⁰に接続し、その蓄積放射能を 2 時間に亘り Rate meter によって連続記録すると共に、投与した全放射能に対する回収率を液体シンチレーションカウ

ンターで測定して求めた。

この方法は長期に亘る放射線影響を、同一個体を用いて反覆検査しうる点に大きな特徴がある。又動物に対する Stress の影響を無視しうる点からも良い方法である。

因みに動物収容器には内容積2000ml のデシケーターを利用したが、250~2000ml 間では、蓄積曲線の形とその立上り時間（約4分）に殆んど差を認めなかつた。又尿中への排泄は呼気のそれの $1/10$ 以下であるので、今回の実験においては之を無視した。

測定結果とその評価：

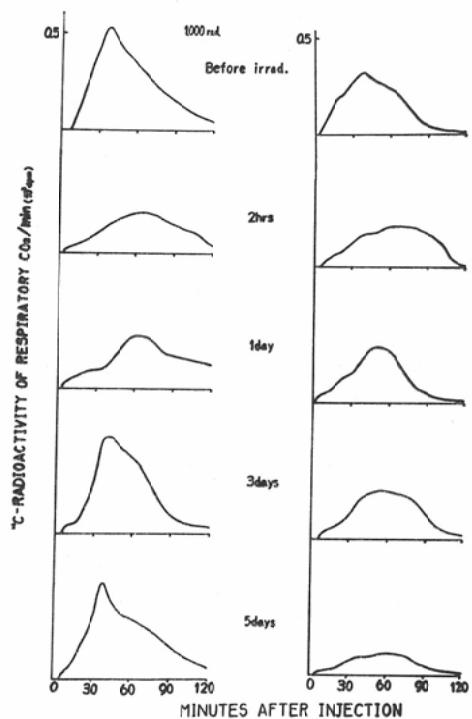


Fig. 20.

Effects of Whole-head Irradiation on the Changes in Combustion of ^{14}C -glucose, 1000 rads
A series of differential patterns shows a dose-dependent depression in the combustion rates of ^{14}C -glucose. This effect of irradiation could be more easily detected by the lowering of the peak height and the delay in peak time. Paired patterns showed remarkable individual differences exist in radiosensitivity.

正常ラットの蓄積曲線は第18図の左端に示されている。経時的経過をみると（縦軸に cpm をとつてあるが、途中で Rate mater の full scale が、 $1 \times 10^3 \rightarrow 3 \times 10^3 \rightarrow 1 \times 10^4 \text{ cpm}$ と切換えられた）約4分の潜伏期を以て急峻な立上りがみられ、30分頃から漸次緩慢となり、120分で飽和値に近づいてくる。蓄積曲線の経過には個体差がみられた（第20図）が、2時間値は10%以内の変動に止まつた（之は体重50g~350gの場合に成立した）。系又は測定時間如何により差が見られたので、本実験においては成熟（250~350g）の Donryu ラットを用い、又午前10時と午後4時に実験を行なつた。

呼気中 $^{14}\text{CO}_2$ 回収率は、120分後に scintillation fluid (toluen-type) の ^{14}C 放射能を測定し、投与量の比率を求めて回収率とした。

ラットの場合の2時間値は同一個体については

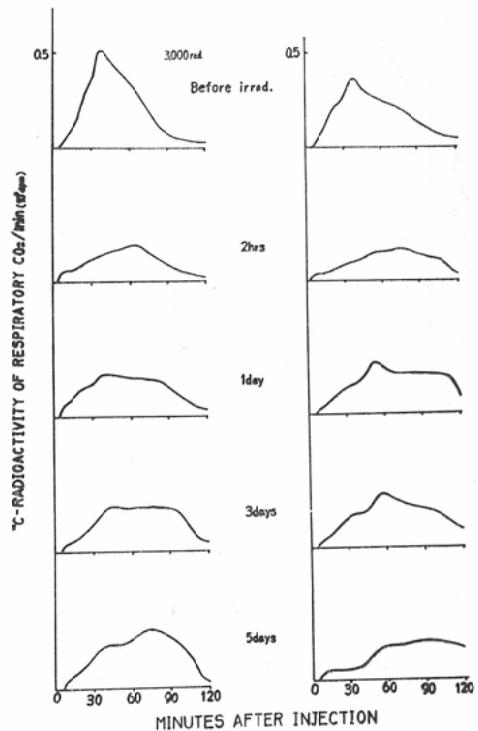


Fig. 20.
(b) Combustion of ^{14}C -Glucose in Donryu Rat,
3000 rads

10%以内に止まつた。

因みに ddY マウスの呼気及び尿中の全回収率はラットに比較して著しく高値で、2, 3, 8 時間値は夫々 70~75%, 75~80%, 約 90%となつた(鈴木, 重松ら)。

又 ^{14}C -l-acetic acid の場合には潜伏期は glucose 同様約 4 分であつたが、Donryu ラットの 2 時間内の回収率は遙かに高く約 90% に達した。

B. 呼気中単位時間(分)当たりの $^{14}\text{CO}_2$ 排泄率曲線

之は A の蓄積曲線を微分して得たもので、体内における $^{14}\text{C-U-glucose}$ の燃焼速度を示すものである。この対照例の pattern をみると、第20図の上段に示すように、蓄積曲線と同様約 4 分の潜伏期をもつて、急峻に立ち上り、40~45 分に peak がみられ、90 分後迄急に減少し、以後ゆるやかな減

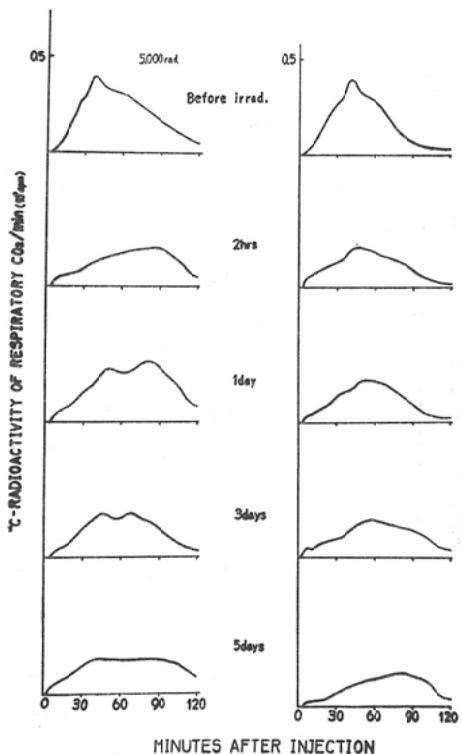


Fig. 20.
(c) Combustion of ^{14}C -Glucose in Donryu rat,
5000 rads

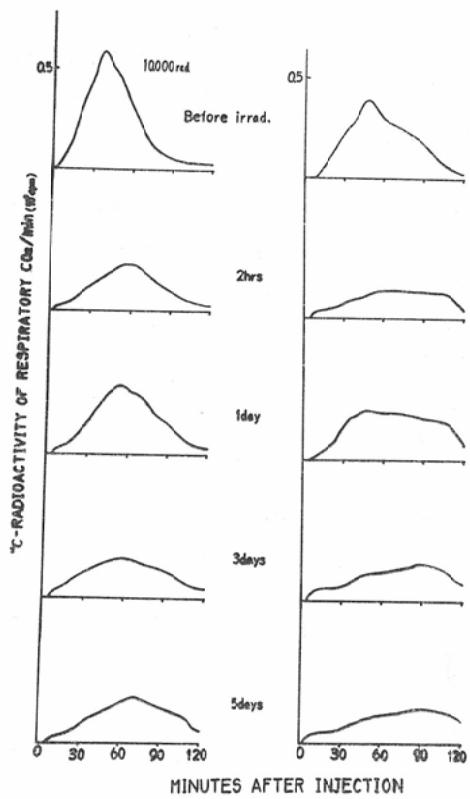


Fig. 20.
(d) Combustion of ^{14}C -Glucose in Donryu Rat,
10000 rads

少を示している。この際注目したいことは peak の前後(約 30 分と 60 分頃)に 2 つの小さい高まりがみられること、及び全体として個体差がみられることである(マウスの場合も同様)。

この山の分析については $^{14}\text{C-U-glucose}$ 注射後 10 分以内の各臓器別 ^{14}C 放射能の濃度を glucose 中間代謝別に paper chromatograph 法により解析した(大島, 藤平, 重松, 津屋)⁷⁾。之は別に発表予定であるので、その分析結果のみを第21図に引用する。

a) 山の形成には各臓器が関与しているが臓器特異の燃焼速度、代謝プールの大小如何により、一定の序列がみられる。特に、筋・皮膚・腸・肝などは、その寄与が大きい。

b) 第 1 の hump、及び main peak は glucose

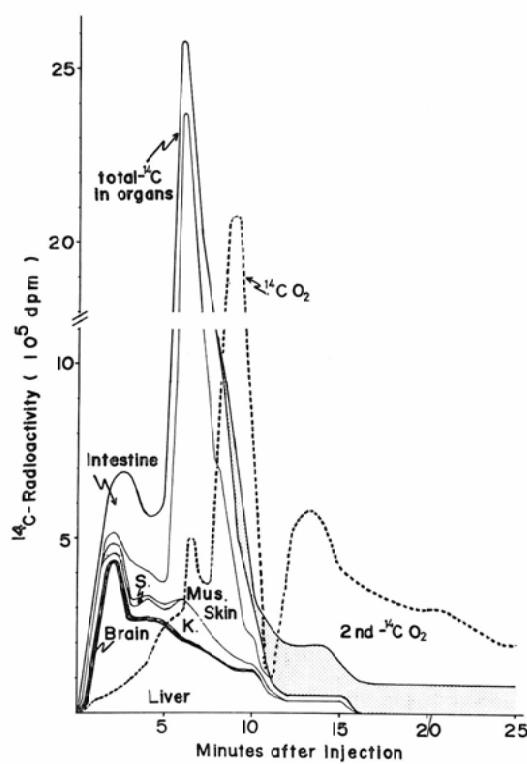


Fig. 21.

Relation of expiratory $^{14}\text{CO}_2$ to radioactivity of ^{14}C -glucose and its metabolites in some organs of ddY mice intravenously injected with $10 \mu\text{Ci}^{14}\text{C}$ -glucose.

の CO_2 への燃焼に由来するもので、2nd $^{14}\text{CO}_2$ の山は中間代謝物の燃焼 (lactate, pyruvate, α -ketoglutarate, amino 酸等 $\rightarrow \text{CO}_2$) に由来する。

c) 第 1 の hump は肝+腸+脳+脾+腎が関与し, main peak は筋+皮膚+肝+腎等が関与している。

以上から微分曲線の形を分析することにより, 照射効果を予測することが可能となつた。

又 ^{14}C -acetic acid の場合は、高い回収率に対応して微分曲線の peak が高く急峻であるが、時間的経過は main peak の減少がより急峻であつた (第22図上段). 個体差も見られた。

C. Macroautoradiography

^{14}C -U-glucose $4 \mu\text{Ci}$ 腹腔内注射後、経時的に

マウス (技術的にむづかしいのでラットの代用とした) を屠殺→凍結→切片作成→真空乾燥→コントラクト法によつて Macroautoradiogram を作成した (津屋・重松・水平)¹¹.

コントロール、全身1000R 照射、及び頭部1,000 ~3,000R 照射群について、 ^{14}CU -glucose 腹腔内注射後、30, 45, 60及び 120分後に標本を作成した (第23・24図).

D. 病理学的所見

成熟 Donryu ラットを用い、空气中及び常圧95% $\text{O}_2 + 5\%$ CO_2 吸入下及び低体温下 ($21 \sim 25^\circ\text{C}$) 照射例について、脳、脳下垂体、副腎、甲状腺、胸腺、脾臓の病理組織学的検査を行なつた。

照射は何れも頭部一回 1,000, 3,000, 10,000

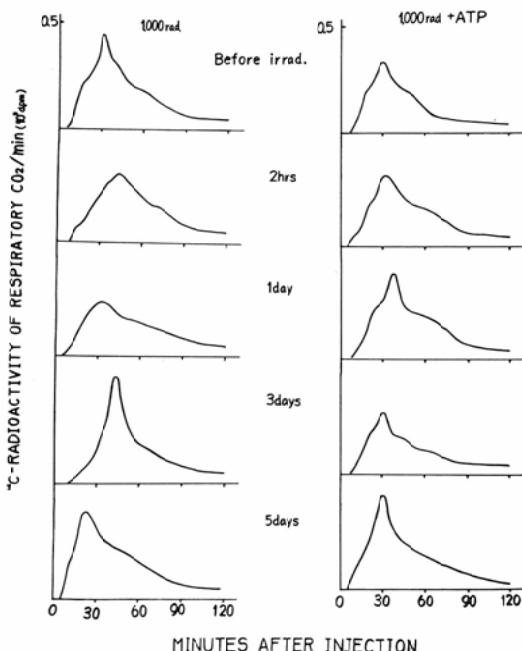


Fig. 22.

(a) Effects of Whole-head Irradiation on Changes in Combustion Rate of ^{14}C -1-acetate, 1000 rads
A series of differential patterns show dose-dependent depression in the combustion rate of ^{14}C -acetic acid. Initial depression was followed by acceleration after 3 to 5 days. Coexistence of ATP was protective against irradiation.

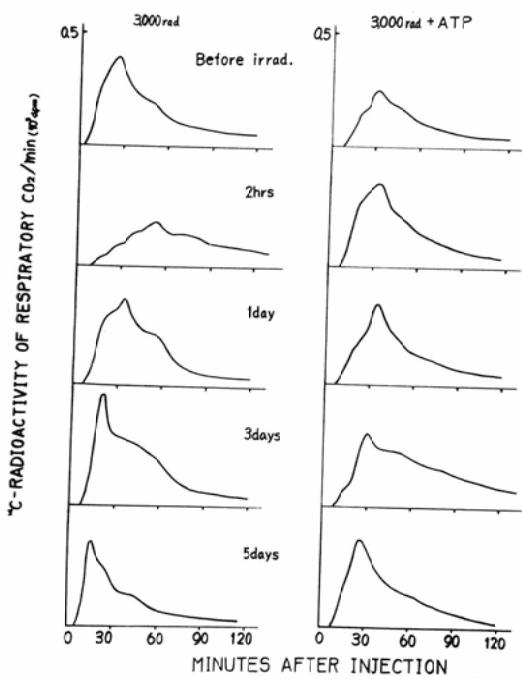


Fig. 22.

(b) Combustion of ^{14}C -1-Acetate, 3000 rads

rad の一回照射を行ない、照射5日後に屠殺した。

染色は主としてHEを、必要に応じて他の染色を併用した。

又95% $\text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$ の吸入は、混合ガスを用い、 $10 \times 25 \times 40 \text{cm}^3$ の密封プラスチック容器中に動物を固定し、4 l/分で4分流したのち、照射を開始した。又低温下照射は、chlorpromazine (0.5%，0.4ml投与後氷嚢で全身を冷却し、体温21~25°Cになつた時点での照射を行なつた。

E. 血液生化学的検査及び臓器重量測定

5日目屠殺時の臓器重量は、体重、肝、脾について測定した。

又血液生化学的検査は、末梢血液中の赤血球数、白血球数、同百分率、Hb、Ht 血糖総蛋白量(及びその分割)、GOT、GPT、Al-P 等について行なつた。

$^{14}\text{CO}_2$ 蓄積曲線に対する影響を第18図に総括した。同一線量は同一個体を経時的に観察したもの

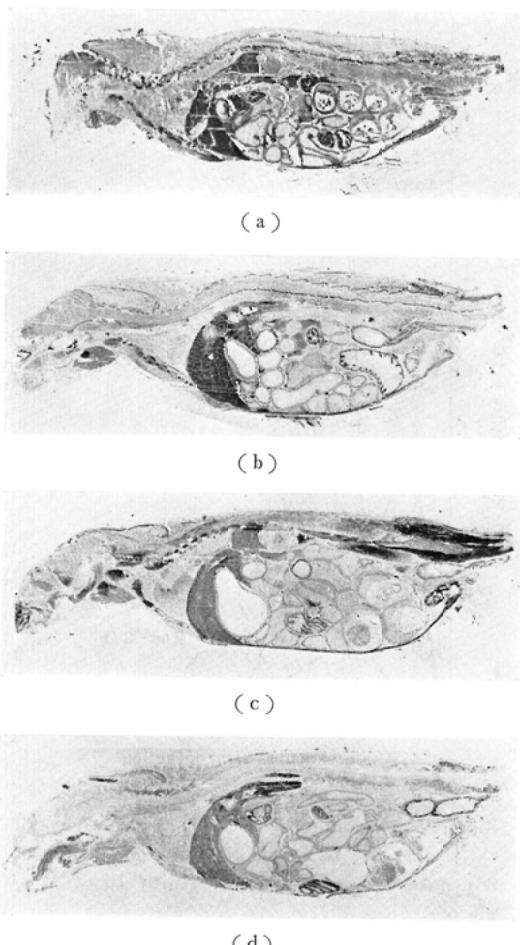


Fig. 23.

Macroautoradiographic Series Showing the Turnover of ^{14}C -glucose

Macroautoradiographic series showing the turnover of ^{14}C -glucose 30 minutes (a), 45 minutes (b), 60 minutes (c), and 160 minutes (d) after intraperitoneal injection of 4 μCi into adult mice. 20 μ -thick, Fuji-200, exposure 17-30 days. A remarkably rapid turnover rate in the central nervous system was observed. Homogenous blackening in the brain, spinal cord and radices of spinal nerves was also noted. At a given time blackening differed according to organ and tissue indicating various turnover rates. Details are described in the text.

4. 結果

A. 呼気中 $^{14}\text{CO}_2$ 蓄積曲線及び回収率(2時間以内)に対する頭部一回照射の影響

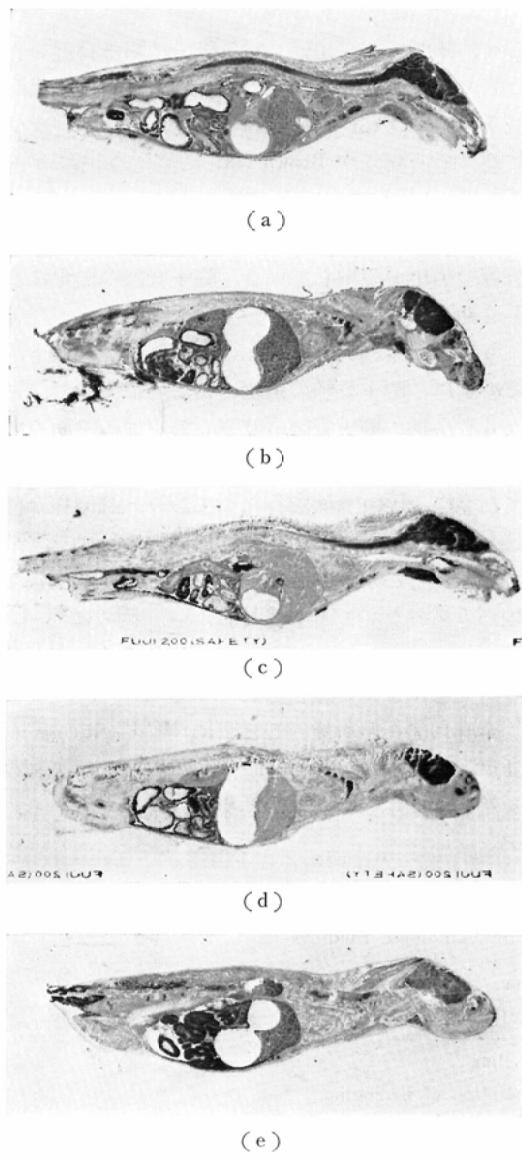


Fig. 24.

Macrouradiographic Series Showing the Effect of Wholebody Irradiation on the Turnover of ^{14}C -glucose

Macroautoradiographic series showing the turnover of ^{14}C -glucose 30 minutes (a,b), 60 minutes (c,d), and 160 minutes (e), after intraperitoneal injection of 4 μCi into adult mice. Animale received 1000 rad whole-body irradiation earlier. 5 days. Fuji-200 Exposure 17 days. A remarkable reduction in the turnover rate was noted in the central nervous system as well as whole organs.

である。

之をみると

- i) 線量に応じて蓄積曲線の低下がみられる。
- ii) 各線量を通じて照射2時間後にその低下が最大となり、以後経日的に波状経過を以て回復している。但し 3,000, 10,000rad では回復が遅延している。

又回収率に対する影響は第19図に見られる通りであり、

- i) 各線量を通じて照射時間後に明らかに低下したが、以後漸次回復した。回復傾向は線量が多い程遅延している。

- ii) 蓄積曲線及び回収率は示標として鋭敏でなく次の微分曲線に比し劣つていた。

因みに ^{14}C -l-acetic acid の場合の $^{14}\text{CO}_2$ の回収率は 1000, 3000R 照射後 2 時間で夫々 90% から 85%, 75% に低下した。

B. 呼気中単位時間(分)当たりの $^{14}\text{CO}_2$ 排泄率曲線に対する頭部1回照射の影響。

^{14}C -U-glucose の燃焼速度に対する線量別の照射影響を第20図に総括した。

各線量別に2例づつ例示したが、之は個体差の影響を示す目的のためである。その結果をみると、

- i) 線量に応じて山の高さが低くなり、又 main peak (之と共に前後の高まりも) も時間的に遅延した。

- ii) 個体差については、山の高さが低く、その経過が遅いものが放射線影響が強く、又回復が遅延する傾向がみられた。

- iii) 前の示標と比べて鋭敏であり、放射線の影響を分析するのに適当である。

又 ^{14}C -l-acetic acid 燃焼速度に対する照射影響をみると第22図のように、

- i) 照射後2時間後に抑制がみられるが、1日以後から回復は顕著で、3日後には、照射前の型に近づき、5日後には代謝回転は促進された。

- ii) 一過性抑制と之に続く促進効果は線量依存的である。

iii) 抑制効果は A T P 600 μ g/1匹の照射前投与により著しく軽減される。

以上の結果を、生化学的に考察してみると、次の結論が得られる。

a) 放射線頭部照射は、照射後早期（2時間）に、全身（各臓器）解糖代謝を顕著に抑制する。この変化が病理的変化に先行して明らかに把えられたことは興味がある。

b) 頭部照射は線量依存的に、¹⁴C-U-glucose の燃焼速度を遅延するが、それに伴つて、中間代謝産物の燃焼も遅延する。

c) 頭部照射は¹⁴C-1-acetic acid の燃焼速度（好気性解糖）を一時抑制するが1日以後促進していることから、glycolysis の長期に亘る抑制は、嫌気性解糖等の抑制によるものと結論される。

d) A T P の存在下で照射影響が軽減されることから、相当多量の A T P 生産障害が体内全体の臓器に起つていると思われる。

C. Macroautoradiogram (MARG) 所見

¹⁴C-U-glucose 注射後の対照M A R G 所見（第23

図）は次のようである。

a) 注射後30～40分：30分後では脳+脊髄>肝>腸の黒化が強く、45分後には脳+脊髄の黒化が低下するに反し、肝、腸等の黒化が急増し、次いで筋、唾液腺及び Brown fat に黒化の出現がみられた。

b) 注射後60分：肝、腸の黒化が低下し、筋、骨髄の黒化が急増している。脳+脊髄の黒化は著しく低下した。

c) 注射後 160分：全体の黒化が一様に低下すると共に、脳+脊髄の黒化は殆んど消失した。

d) 小括：脳+脊髄（及び心臓を通る剖面のM A R G 所見から脊髄神経根も）が生化学的に極めて活発に glycolysis を行なつており、且同様な経過を示すことから、生化学的に同一の行動をとっていることが示唆される。又脳の黒化に部位別な差がみられないことも注目したい。因みに¹⁴C-U-glucose による黒化は灰白質に由来することが他の研究者によつて報告されている²²。

全身1000R照射後、5日目に¹⁴C-U-glucose を4 μ Ci 腹腔内注射後、経時的に得られたM A R G を第29図に示した。その結果は次の通りである。

Table 14 Pathologic Findings According to Different Exposure Conditions

Organs		Main Pathologic Findings
Brain		1) Cerebral edema 2) Small round cell infiltration
Hypophysis	Neuro-	1) Edematous swelling 2) Vacuole degeneration of neuroglia
	Adeno-	1) Decrease of acidophil cells 2) Increase of pyknotic cells
Adrenal	Medulla	Degeneration of chromaffin cells
	Cortex	Decrease of lipid in zona fasciculata
Thyroid		Decrease in the height of epithelial cells of follicles
Thymus		1) Decrease of lymphatic cells 2) Atrophy of medulla
Spleen		1) Atrophy of red pulpa 2) Decrease of reticuloendothelial cells

a) 脳+脊髄+脊髄神経根部の黒化が対照では60～160分後に殆んど消失するに反し、照射例では、30～60分後の黒化は著明で、160分後においても中等度の黒化が見られた。

b) 又血液の黒化も60分後まで、唾液腺は160分後まで、肝、腸、筋の黒化も160分後において最高となつた。之に反して Brown fat の黒化は160分以内には出現しなかつた。

c) 小括：全身照射は全身臓器の glycolysis 及びその中間代謝産物の燃焼を著しく抑制することが確認された。

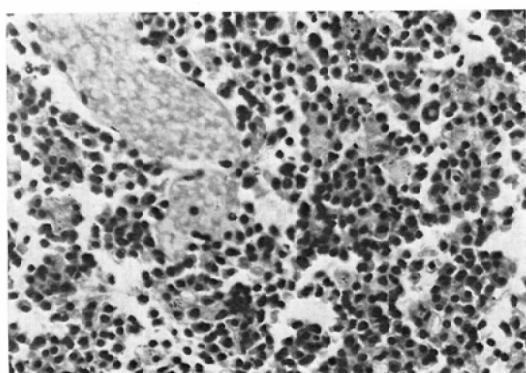
頭部照射の場合：

a) 脳+脊髄+脊髄神経節の黒化は、頭部のみ1回1000rad 照射後、30～60分後では著明であるが、160分後においては稍々低下し、その経過は対照と全身1000rad 照射例の中間となつた。

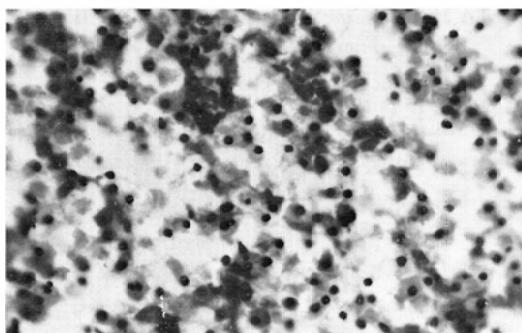
b) 血液の黒化は30分後迄、唾液腺、腸の黒化は60分後で最大となり、160分後で稍々減少した。筋の黒化は160分後においても軽度に止まつた。Brown fat の黒化は160分後にやつと出現した。

c) 脳（照射部）と脊髄（非照射部）の黒化の消長をみると、両者は同様の経過を示した。

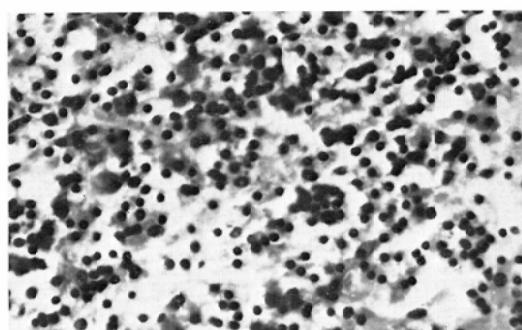
d) 小括：頭部のみの照射例における全身臓器の黒化の消長は、全身照射例と近似しているが、その程度は稍々軽い。頭部照射の影響が神経性に全身に深く伝達されていることが推定される。因みに $^{14}\text{CO}_2$ の回収率も全身照射例と頭部照射例



(A)



(B)



(C)

Fig. 25.

Pathologic Changes of the Hypophysis According to Exposure Conditions.

Anterior lobules of the hypophysis of a rat, irradiated with 3000 rad X-ray, under the following conditions: (A) in air; the decrease of chromophilic cells and the destruction of meshwork were relatively slight though dilatation of sinusoids was remarkable, (B) in oxygen-concentrated air (95% O₂; + 5% CO₂); chromophilic cells were markedly decreased, associated with nearly destroyed meshwork and sinusoids, (C) in air, with body temperature controlled at 20°C; an intermediate degree of decrease in chromophilic cell and destruction of meshwork and sinusoids were seen (H.E. stain, $\times 400$).

の間で有意差を認めていない。

(附) $^{14}\text{C-1-Acetic acid}$ 腹腔内注射後の ^{14}C の分布は、筋・脾・腸に偏し、肝はその半分、脳、其他は筋の $1/10$ 程度に過ぎず(10分後)、何れも45分後では激減した。之は主として25～45分の間に速やかに $^{14}\text{CO}_2$ に燃焼されるためである。30分後

のM A R G では筋、肝の黒化が僅かに認められるのみで、脳の黒化は全く消失していた。

D. 病理組織学的所見

Donryu ラットに、1000, 3000, 10,000rad 頭部一回照射を行ない6日後に屠殺し、各臓器の組織学的所見を観察した（第14表）。

a) 脳実質には、何れの線量においても、軽度の浮腫、鬱血が見られるのみで著差がなく、常圧95% O₂+5% CO₂吸入下照射3000rad以上に巢状の小円形細胞がみられた。

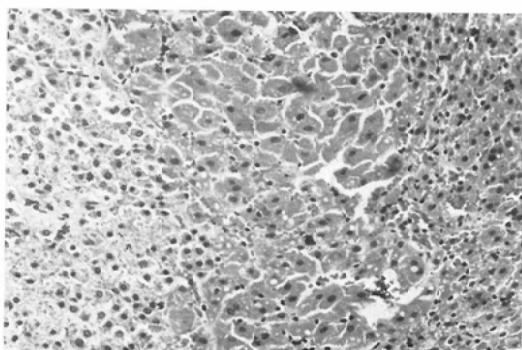
b) 脳下垂体前葉は、3000rad以上において好酸性細胞の増加（但し核は濃縮）、好塩基性、中性嗜好(chromophob)細胞の減少、変性、分泌顆粒の減少が著明となり、間質の粗鬆化、Meshworkの破壊、Sinusoidの拡張など、ホルモン分泌細胞の障害が示唆される。

之の所見はO₂吸入下において最も著明で、低体温下の所見が之に次ぐ（第25図）。

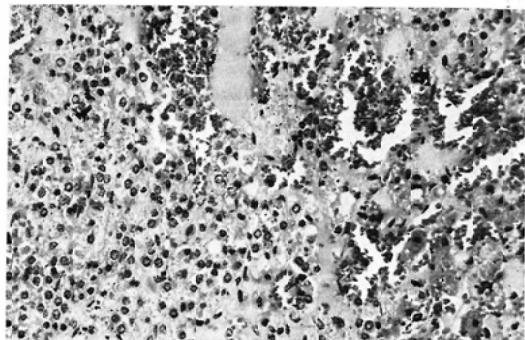
後葉は浮腫状に腫張し、グリア細胞の変性が見られ、神経葉に対する障害が示唆される。

c) 副腎においては、3000rad以上において、髓質のクローム親和性細胞中の空胞化、肥大、核濃縮、鬱血、及びzona fasciculata中のリポイド含有量の減少が認められる。酸素吸入下照射例では、上記の変化が著しく、髓質のsinusoidの拡張、出血がみられる（第26図）。

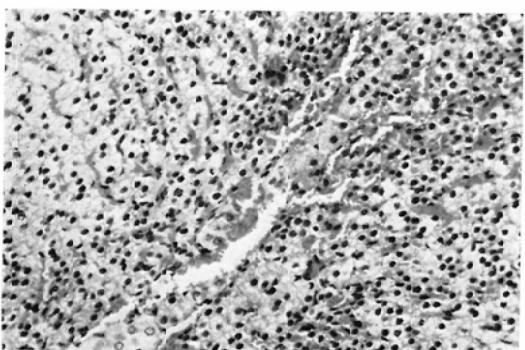
d) 胸腺においては、3群とも著明な皮質リンパ球の減少と、髓質の萎縮がみとめられる。又リ



(A)



(B)



(C)

Fig. 26.

Pathologic Changes of the Adrenals According Different Exposure Conditions.

Adrenals of a rat, irradiated with 3000 rad X-ray, under the following conditions: (A) in air; lipoid droplets in the cells of the zona reticularis were slightly increased (center of photo), (B) in oxygen-concentrated air (95% O₂+5% CO₂); hemorrhages with dilatation of sinusoids was remarkable in the zona reticularis (center of photo), (C) in air, with body temperature controlled at 20°C; slight congestion and moderate lipoid deposition demonstrated in the zona reticularis (center of photo) were seen. (H.E. stain, $\times 200$).

ンバ節にも同様な所見がみられる。

e) 脾臓においても3群とも著明な脾髄の萎縮、リンパ球の減少がみられる。

f) 肝、グリコーゲンの減少は3群とも認められる。

以上の所見は頭部照射により視床下部及び脳下垂体後葉細胞の神経分泌の放出、前葉細胞からの

ACTHの過剰分泌が起り、之に反応して副腎皮質索状層から血中に steroid hormone の放出、肝グリコーゲン減少に伴う血糖値の上昇、脾重量の減少（散乱線量では説明出来ない）、血中リンパ球数の減少を來したもので、所謂 Selye の stress 反応によるものと解釈される。

又血液の濃縮は血管透過性の亢進によるものと考えられ、解糖障害によるATPの生産低下が深く関係しているのであろう。

E. 臓器重量及び血液生化学的検査所見

その結果は第27図の様であり、線量の増加と共に

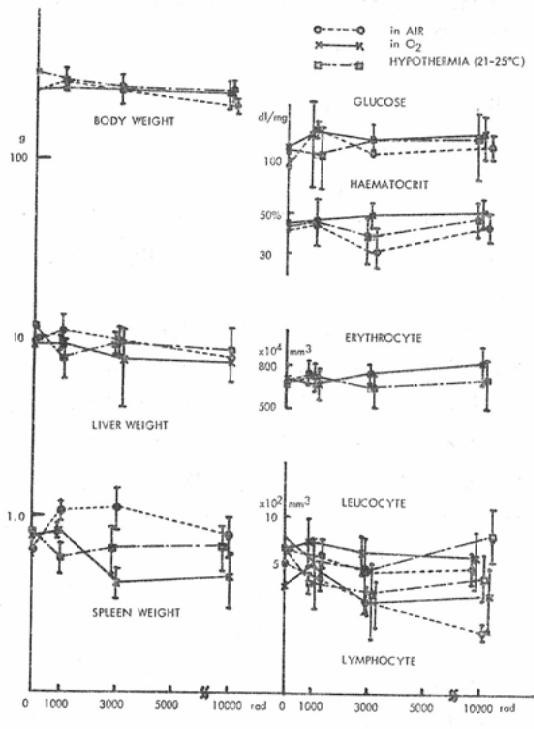


Fig. 27.

Modification of Radiation Effects as Modified by
59% O₂ + 5% CO₂ and Hypothermia (21-25°C)

に、肝、特に脾重量の減少傾向が見られた。

因みに別に行なわれたマウス全身照射実験0～1000radでは臓器重量の減少は脳<肝、副腎<甲状腺<脾<胸腺の順に著明となり、又O₂吸入下において増強。低体温下で軽減される傾向をみとめた。

血液生化学的には末梢血液の濃縮、之に伴なう血糖の上昇、及び淋巴数器の減少（白血球数は著変をみない）傾向がみられた。又O₂吸入下及び低体温下照射の影響をみると、増強効果はIn O₂>低体温>In airとなつた。低体温下の影響はこの際使用した chlorpromazine (5%, 0.4 mlを使用した)によつて相殺されたものと考えている。

以上の所見は、明らかに内分泌系及びリンパ系臓器の病変が前面に出て居り、間脳一脳下垂体一内分泌系障害を思わせ、所謂 Selye の stress 反応に相当するものと考えられる¹¹。

5. 考察及び小括

A. 頭部照射によつて、全身臓器の著しい glycolysis の抑制が、早期に且線量依存的に出現する。

B. 解糖回路の放射線照射による抑制は、嫌気性解糖回路にみられ、好気性回路 (Krebs cycle) は逆つて促進された。

この詳細な機序に関して、大山¹²⁾¹³⁾らは in vitro の胸腺細胞について 500rad 以上照射 2 時間から、ATP の低下と fructose-1,6-diphosphate の増加が同時に出現することから、照射による phosphofructokinase の活性化→fructose-1,6-diphosphate の生産增加による ATP の貯留→ATP の欠乏による解糖代謝の抑制を報告していることを引用しておきたい¹³⁾。

このことは好気性解糖抑制が ATP 前投与によつて軽減されたことによつて一部証明されていると考えられるが、照射により広義のエネルギー代謝異常が起つてゐることを示唆している。

中枢神経系に対する放射線影響の生化学的研究には、物理化学的細胞レベル、組織レベル等種々のものが見られるが、その中 Caster ら⁸⁾が全身 700rad 照射ラットの大脳DNA量の消長が EEG の変化とよく並行することを見て居るが、上記の glycolysis に対する影響と対比して興味深い。

C. Macroautoradiogram 所見から、脳、脊髄、

脊髄神経根は生化学的に同様に振舞うこと、又放射線の頭部照射の影響が全身的に強く出現することが確認された。全身臓器の¹⁴Cの黒化が頭部照射後長く残留することは、嫌気性解糖の抑制による中間代謝産物の貯留によるものであることを意味している。

D. 全身臓器にみられた広範な生化学的並びに病理組織学的变化は、視床下部一脳下垂体一副腎系を中心とする内分泌臓器に強く出現して、Selyeの所謂 stress 説を支持する結果であるが、生化学的に把えられたエネルギー代謝の抑制は神経性にも全身に深い影響を与えていていることを示唆しており、両者相俟つて深い影響を及ぼしていると考察される。

Kramer ら⁶⁾も頭部1000rad 照射犬について、長期観察を行ない、種々の身体的障害が、EEG dysrhythmia という言葉で示されるように、広義の radiation encephalopathy 又は自律神経失調症に由来すると理解している。人の EEGに対する放射線の影響については、更に次章で検討する。

E. 常圧95% O₂+5% CO₂ 吸入及び低体温による修飾を病理組織学的、血液生化学的に検討した。

IV. 臨床脳波に及ぼす影響（電気生理学的研究）

臨床脳波の上で、放射線の影響を把えようとする試みは、最近の電気生理学の基礎研究の進歩と、電子計算機の活用により可能になりつつあり、臨床レベルにおける研究は最近になって漸く活発になって来たといえよう。

1. 研究目的

A. 臨床脳波の基礎波（殊に覚醒時）に及ぼす影響。

B. 聴覚性誘発電位(auditory evoked potential)に対する影響。

2. 研究方法

A. 臨床脳波は安静仰臥位で全頭部から単極導出を行なった。光駆動には11c/s の Flicker の刺戟を用いた。

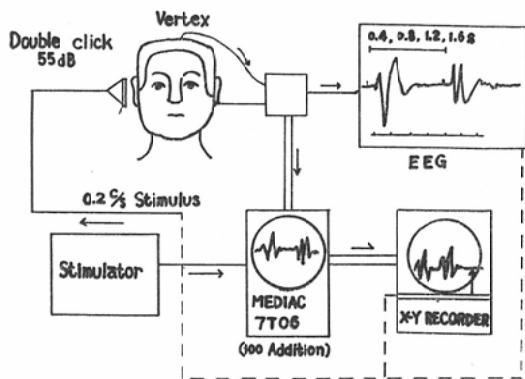


Fig. 28.
Method of Recording Averaged Auditory Evoked Potentials

B. 聴覚性誘発電位は、第28図に示す様に防音室内で安静仰臥位で、左頭頂一右耳介誘導によつて得られた誘発電位を、電子計算機で100回加算した。音刺戟には0.15ms の矩形波をスピーカーを通じて発生するクリック音(55dB)を使用した。

得られた誘発反応の振巾は個人差が多く、同一個人においても状態差によつて大きく変化することが知られている。之等の状態差を可及的に除外するため、本検査においては1.6, 1.2, 0.8, 0.4秒間隔で二重クリック音を聞かせ、最初の刺戟音によつて生じた誘発反応(P₁N₁P₂N₂)のN₁-P₂振巾に対する後発刺戟音のそれの百分比を示標として採用した。之は第一音刺戟後の被興奮性を見ている訳で、前述の筋電図の回復曲線の場合と同様の考え方である。之によつて個人差、状態差は除外される。1.6秒を最長の間隔としたのは、後発誘発電位の大きさが前発刺戟の影響をあまり受けないと考えられるからである。事実両者の比は0.8~1.0に集中することが確かめられて居る。以上の二重クリック刺戟はそれぞれ充分に間隔を以て与えられる必要があるので5秒に1回とした(第29図)。

3. 対照

第15表に示す如くであり、中4名は脳下垂体腫

Table 15 Irradiation Conditions of 7 Cases

Patient	Sex	Age	Pathology	Irradiation Site	Irradiation
K. S.	F	26	Op. Pituitary Adenoma	Hypothalamus	Linac $4.1 \times 4.1\text{cm}$, 5000R/37T
Y. Y.	F	34	"	"	Linac $3.3 \times 4.3\text{cm}$, 5100R/51T
H. S.	F	35	"	"	Linac $5 \times 5\text{cm}$, 5000R/38T
M. U.	F	29	"	"	Linac $4 \times 4\text{cm}$, 5100R/43T
S. O.	F	39	Op. breast cancer	Hypothalamus and pituitary dg	Linac $3.8 \times 3.8\text{cm}$, 2600R/31T
H. A.	F	63	I. upper max. cancer	frontal and temporal (brain)	Linac $10 \times 10\text{cm}$, 6300R/59T
Y. K.	F	37	Op. breast cancer	occipital (brain)	Linac 180° Pendel, 6000R/56T

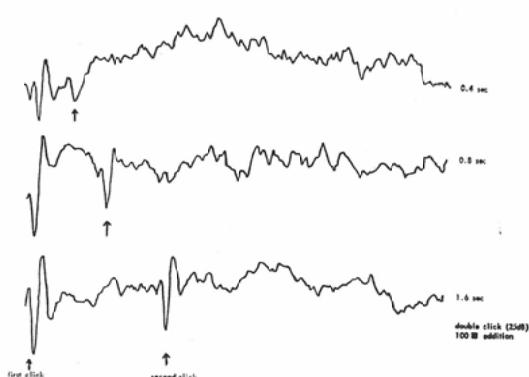


Fig. 29.

Changes in Auditory Evoked Potentials to Double Click Stimulation with Varying Intervals
Three curves of averaged evoked potentials to double click stimulation at 0.4, 0.8 and 1.6 sec intervals. The ratio of two evoked potentials (N_1P_2) was used as a indicator.

摘出後のもので、間脳部に対し側頭部から平均 $4 \times 5\text{cm}$ の照射野で、対向 2 門 5000~6000rad の予防照射が行なわれた。照射前、直後以後経時に 1 年に亘り検査を行なつた。

4. 結果

A. 臨床脳波（殊に覚醒時）に対する間脳部照射の影響

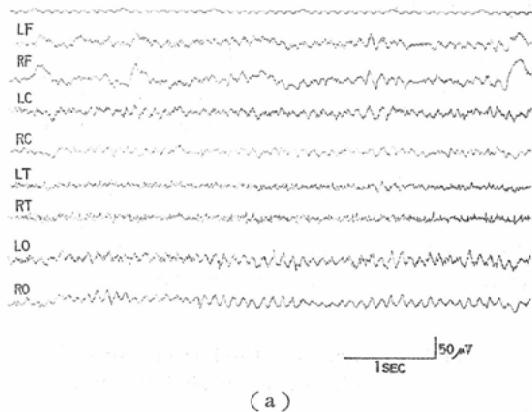
第30(a)図は脳下垂体摘出患者(K.S.)の照射前の脳波を示したもので、以下に見られるような変化が照射野内よりも照射野外の部位により明らかに見られることが注目される。即ち症例の前方半球に相当する L F, R F, L C, R C からの单極誘導脳波を観察すると、照射前 α 波が規則正しく律動性を示して居るが、5000rad 照射後では

Table 16 Effects of Head Irradiation on Changes in Occipital α Waves

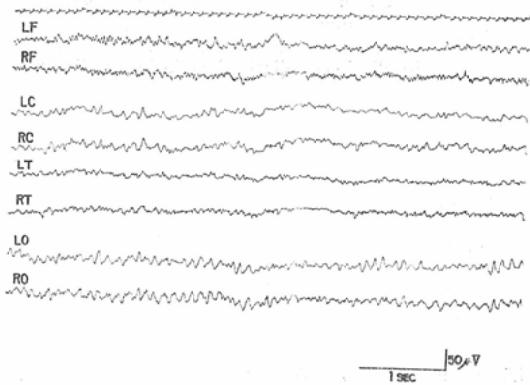
Case	Appearance rate (time %)		Average frequency (c/s)	
	before irradiation	after irradiation	before irradiation	after irradiation
S. K.	68	37	10.2	9.6
O. S.	74	71	10.4	9.7
K. Y.	52	43	10.1	9.7
S. H.	48	42	9.7	9.7
A. H.	88	79	9.6	9.4

第30(b)図の様に α 波は著しく律動性を失い、波型のくづれが明らかに現われている。之らの影響は後頭部(L O, R O)の脳波について最も著明で α 波の振幅、波型共に不規則となり、その出現率も低下し、処々に θ 波の混在が見られる。この例では、 α 波の出現率が照射前 68 time % であったものが、照射直後 37 time % に減少し、又周波数も毎秒 10.2 から 9.6c/s に減少した。この α 波出現率の減少は第16表に示す如く全例に見られた。又照射直後傾眠パターン及び睡眠パターンの出現が増加することが認められた(第17表)。個体差は大きい。照射線量との関係については、患者 S.O.(第31図)に見られるように既に通常照射線量の半分の約 2600rad から出現した。

以上の傾向は照射野の内外如何、疾病の如何、予後等に關係なく一様にみられるもので、視床及び視床下部に対する放射線照射の一般的な効果(所謂 remote effect)と考えられる。因みに本症例中には発作性異常所見は認められなかつた。



(a)



(b)

Fig. 30.

Changes in EEG Patterns Following 5000 rad Irradiation to the Thalamic Region
Changes in EEG patterns following 5000 rad propylactic irradiation to a hypophysectomized patient (K.S.), consisted of rhythm instability and amplitude asymmetry of α waves. The rate of α waves decreased from 68 to 37 time percent, with the intermittent appearance of θ waves, in the waking state.

以上の変化は、反覆閃光刺戟 (Flicker driving) を行なつて脳波を賦活すると、更に明らかに認められる。第32図は脳下垂体摘出患者 (M.S.) のもので、照射前後の光駆動脳波を示したものである。照射前では、光駆動に対して、よく周期する反応 (harmonic driving) が、規則正しく連続的、定常的に出現して居るが、5000rad 照射直後では下半に示す様に賦活が不十分となり、短時間 (数秒～十数秒) の間に絶えず変動するのが見られる。

Table 17 Effects of Head Irradiation on the Incidence of Drowsy and Sleep Waves

Case	Incidence of drowsy waves		Incidence of sleep waves	
	before irradiation	after irradiation	before irradiation	after irradiation
S. K.	(+)	(冊)	(-)	(+)
O. S.	(-)	(冊)	(-)	(冊)
K. Y.	(+)	(冊冊)	(+)	(冊冊)
S. H.	(-)	(+)	(-)	(+)
A. H.	(+)	(冊冊)	(+)	(冊)

(+) each represents one series of waves of the drowsy or sleep type

(-) no series of waves

之は照射により、覚醒波 (arousal pattern) を定常的に維持することが出来ず不安定となつたことを示唆する。之等の脳波の変化は3カ月後においても認められるが、多分に reversible の傾向がみとめられた。この際の個体差も大きい。

B. 聴覚性誘発電位 (auditory evoked potential) に及ぼす頭部照射の影響。

典型的な症例 (K.S.) について述べると、第33図に示す様に1.2秒間隔で与えた2発の刺戟に対応する2つの反応波の振巾 (N_1P_2) の比は、照射終了後2カ月目に最低となり、開始前の0.4秒後発刺戟に対する反応振巾とほぼ同振巾となつた。之は6月、12月と順次回復したが完全に回復することなく0.6前後の比に止まつた。之を別の表現で示したもののが第33図で、夫々の刺戟間隔時間別に振巾の低下が見られること、照射終了後2カ月目 (目盛上では3カ月目に相当) に最低に達するが、12カ月後においても、1.6秒間隔以外のものは完全に回復せず、放射線照射の影響が長期に亘って残存することが認められた。他の症例についても著しい個体差がみとめられたが、何れも照射終了後2カ月目に最低振巾を示し、其後徐々に復旧した。因みに、最大の振巾減少時には、その振巾はおよそ0.8秒の後発刺戟に対する反応振巾と同程度のものとなつた。

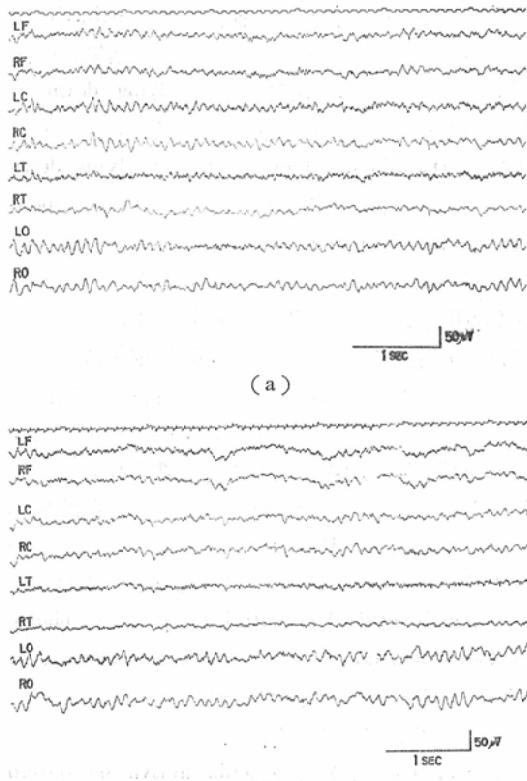


Fig. 31.

Changes in EEG Patterns Following 2600 rad Irradiation to the Thalamic Region

Changes in EEG patterns following 2600 rad irradiation to a hypophysectomized patient(S.O.) It is noted that half the maximal doses being given in prophylactic irradiation can produce above-mentioned changes in EEG.

C. 考察及び小括

臨床脳波に対する放射線影響についての報告は極めて少ない（土屋・南沢¹³⁾¹⁴⁾・Raskind¹⁵⁾, Boldredge¹⁶⁾, Håkansson ら¹⁷⁾, Ramioul¹⁸⁾, Rocca, Santi¹⁹⁾等).

今回の研究によつて、通常治療量（又はその半量）の間脳部照射後、全脳波について共通に α 波及び平均周波数の減少と共に、傾眠 pattern の出現頻度の増大をみとめたことは、間脳部、視床下部等の照射により、reticular activating system (Magoun) 又は hypothalamic controlling system (Tokizane) の覚醒睡眠のコントロール機構が覚乱

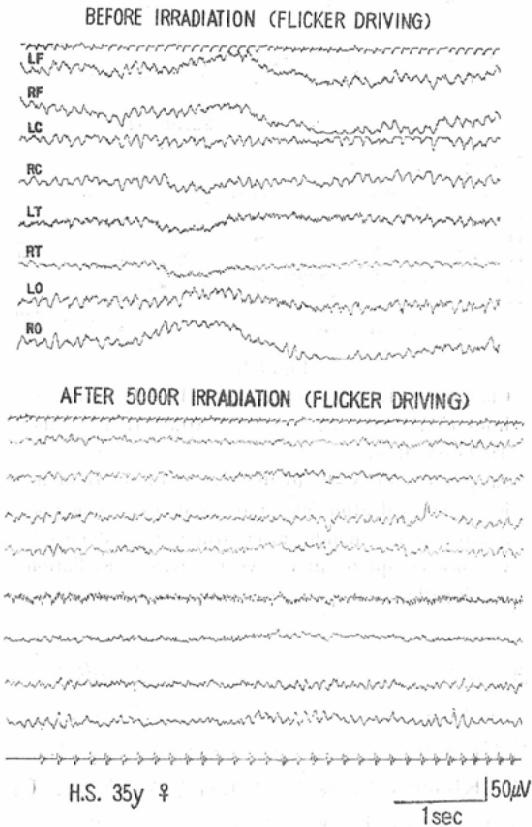


Fig. 32.

Changes in EEG Patterns Following 5000 rad Irradiation to the Thalamic Region

Changes in EEG patterns following 5000 rad prophylactic irradiation to a hypophysectomized patient (M.S.) consisted of reduced harmonic response to Flicker driving.

されたものと考えられる。之は又光駆動 (Flicker driving) に対する harmonic driving の不安定化によつても示唆される。Kramer¹⁰⁾ の犬についての EEG の長期観察所見、南沢氏ら¹¹⁾¹²⁾の家兎についての実験データにも上記の結果を支持する所見が見られる。

Håkansson ら¹⁷⁾は脳腫瘍手術患者（但し脳下垂体は保存）6例の視床及び視床下部に 5000~5500 rad/26~42日の予防照射を行ない、EEG の平均周波数の変化 (frequency index) を求めた。その結果、軽度 (10~19%) の低周波成分の増加と α

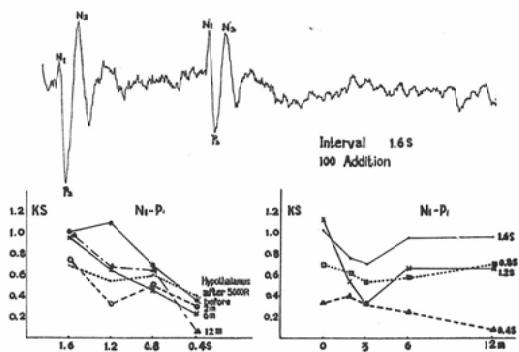


Fig. 33.

Changes in Evoked Potentials to Double Click Stimulation Following 5000 rad Irradiation to the Thalamic Region

Amplitudes of N_1-P_2 to the second click stimulation decreased after 5000 rad irradiation, reaching a minimum 2 months after irradiation. Recovery was not complete after 1 year. (K.S.). Radiation myelopathy

波の減少を認め、之等の影響が照射野の内外を問わず共通にみられることから、その発生機序を視床及び視床下部に対する放射線障害に求めている。Klemmら¹⁴は家兎のEEGを示標として（全身100～400rad照射）、脳下垂体一副腎皮質系の関与（Stress反応）を強く肯定しているが、著者の症例では脳下垂体腫瘍のため大部分摘出されているので、前述の基礎波への影響はStress反応によるものではなく、視床及び視床下部に対する放射線の直接作用の結果と考えられる。

Magoun⁵⁾は脳幹部の中心をしめている網様体に注目し、網様体は脳幹を上行する感覚神経路の側枝を通じて流入するインパルスによって駆動され、その多少によつて覚醒と睡眠のリズムが形成され、之が大脳皮質の活動水準に投射することを明らかにした。acoustic evoked potentialが照射によつて低下することは、南沢らのphotic evoked potentialの低下の場合と同様、照射により脳幹一視床非特殊核一大脳皮質各野との系路の中、脳幹の活性が著しく影響をうけていることを示唆するものであろう。

小野、津屋⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾は慢性電極留置家兎について

て、頭部照射後の影響を、脳波およびbehaviorの両面から長期に亘つて観察した。その結果、頭部照射によつて動物は不活発となり lying downの時間が延長し傾眠傾向を示した。又之に伴つて逆説睡眠 (paradoxical sleep) の潜伏期 (lying downしてから逆説睡眠出現迄の時間) の延長、spontaneous paradoxical sleepの消失、誘発刺戟閾値の上昇が線量に依存してみとめられた。この際誘発刺戟閾値が頭部一回照射20rad以上において一過性に上昇すること、又500rad照射後においてはその上昇が1カ月以上に亘つて持続し、回復が著しく延長した。この事実は、間脳部（視床又は視床下部）が放射線に対して感受性が高いことを示唆している。又回復が遅いことは、反覆照射による影響が蓄積し易いことを示すもので、中枢神経系の特徴と考えられる。之は臨床脳波においても、acoustic evoked potential（著者）又はphotic evoked potential（南沢・土屋ら）が照射後6～12カ月後においても完全な回復を示していないことによつても示唆される。

著者らの家兎脳幹部 reticular activating systemに慢性電極を留置して、脳各部（殊に大脳皮質）から arousal responseを示標とした刺戟実験において、200～700radの全頭部又は全身照射によつて著しい影響がみられたことは、猫(Gangloff & Harley²²)又は家兎(Monier & Krupp¹⁵)においても証明されている。

逆説睡眠の機序については、諸説があり、普通の睡眠 (orthosleep) と同様不明の点があるが、最近夢との関係から注目を浴び多くの研究が発表されている。その中逆説睡眠の中枢を脳橋部 (n. reticularis pontis caudalis) に求めるものもあるが (Jouvet⁴), 又特定の領域を認めないものもある (菱脳・小脳照射後にもみられる一川上), この中枢部のリズム形成の機序に対して、体液性の要因が重要視されて居り、川上はストレスによる脳下垂体からのACTHの過剰分泌又は好気性解糖回路 (TCA cycle) の阻害によつても出現することを認め⁶⁾⁷⁾⁸⁾²⁰⁾, 時実ら¹⁹⁾は低級脂肪酸の注射によつても出現することを見ている。又川上⁵⁾⁶⁾⁷⁾は

血中ホルモンとの密接な関係を発表している。

又頭部照射の影響を glycolysis を (¹⁴C-U-glucose 又は ¹⁴C-l-acetic acid を使用) 示標として求めた結果、その影響は中枢神経系のみならず全身の臓器に、早期から著明に認められること、それは線量依存的な抑制効果であること、解糖回路の中嫌気性回路が障害される（好気性回路は一時抑制後逆つて促進された）ことが明らかとなつた。

このことは glycolysis 障害に附隨し、脂肪酸、アミノ酸代謝又は乳酸生成異常、ATP の欠乏に由る種々の異常の出現が説明される。又之と共に頭部照射による Stress が間脳—視床下部—脳下垂体系を中枢として、各内分泌臓器の機能異常を来していることが、臨床的に (Håkansson ら), 脳波的に (Klemm ら), 病理組織学的、又血液生化学的に認められた。

以上を総合すると、放射線頭部照射の影響は、1 個体全体に廣く且深く影響を來していること、時間的にも早期に出現し長期に継続すること、且回復がおそらく反覆照射によつて障害の蓄積を來し易いことが特徴であると結論される。

V. 結語

最近の高エネルギー放射線の利用は、癌の治癒率の向上に貢献したが、他方医原性疾患 (Iatrogenic disease) としての Radiation myopathy 等が増加しつつあることも事実である。今後吾々は中枢神経系に対する重篤な機能的な障害を考え、生物学的に修飾因子の基礎的研究並びに臨床的研究の上に、中枢神経組織の耐容線量の決定、早期診断法の発見が期待される。更に之等の基礎の上に Radiation risk を最小にするための治療技術の開発が、今後の緊急課題と考えられる。

謝辞

擇筆するに当たり宿題報告の機会を与えられた牟田会長に厚く感謝の意を表する。

又御指導、御協力を賜わつた次の皆様に厚く感謝の意を捧げたい。

研究協力者

癌研 放 鈴木茂夫、菅原 正、金田浩一

病理	菅野晴夫、坂元五偉、丸山正薰
結核研	重松昭世、青柳忠雄
横市大放	小野 慶
	整 丸山隆生
病理	森武三郎
東 大精	滝沢和盛
	神内 万年 徹
分院耳	舟坂宗太郎、飯田 宏
文部省総合研究「中枢神経班」班員	
横市大 生理	川上正澄
	解 正井秀夫
	放 伊藤乙正
神 大 放	植林和之
慈 大 放	藤井正道
九 大 放	入江英雄、藤井恭一、馬屋原義
東大 脳研	時実利彦、白木博次
	放医研 土屋武彦
慶 大 病	松山春郎
京 大 放	福田 正
	基放化 菅原 努、上野陽里
京府大 生	吉村寿人
	放 金田 弘
	解 米沢 猛

愛知がんセンター 木戸長一郎、金子昌生

又、Radiation myopathy の御提供を賜わつた各施設及びその責任者に対して、重ねて感謝の意を表する。

(本研究は文部省総合研究「中枢神経」班および、「晚期障害」班の研究費によつて行われた。記して感謝の意を表する。)

文献

第2章に関するもの

- 1) Albom, H.E.: Acta Radiol. 22 (1941), 155—171.
- 2) Asbell, S.O. and Kramer, S.: Radiol. 98 (1971), 678—681.
- 3) 芦沢 昭、前田宏文、木村昭二郎、木下博文: 30回日本医放総会 (1971), 226—227.
- 4) Asscher, A.W. and Anson, S.G.: Lancet 2 (1962), 1343—1346.
- 5) Atkins, H.L. and Tretter, P.: Acta Radiol. Ther. Phys. Biol. 5 (1966), 79—94.
- 6) Boden, G.: J. Fac. Radiol. 2 (1950), 79—94.
- 7) Boden, G.: Brit. J. Radiol. 21 (1948), 464—469.
- 8) Breit, A.: Strahlenther. Sonderband 62 (1965), 77—83.

- 9) Brown, M., Pyzik, S. and Finkle, J.R.: *Neurol.* (1959), 877—881.
- 10) Casten, A. and Zeman, W.: *Int. J. Rad. Biol.* 10 (1966), 65—74.
- 11) Coy, P. and Dolman, C.L.: *Brit. J. Radiol.* 44 (1971), 705—707.
- 12) Dynes, J.B. and Smedal, M.I.: *Am. J. Roentgenol.* 83 (1960), 78—87.
- 13) 梶川 順, 亘理勉, 竹中栄一, 朝倉英男: 臨床放射線, 15 (1970), 758—763.
- 14) Fletcher, G.H. and Million, R.R.: *Am. J. Roentgenol.* 93 (1965), 44—45.
- 15) 藤島博明: 私信
- 16) 藤島博明, 宮崎 募: 臨床神経, 8 (1968), 114—115.
- 17) Franke, H.: cit. (8)
- 18) Greenfield, M.M. and Stark, F.M.: *Am. J. Roentgenol.* 60 (1948), 617—622.
- 19) Hassler, O. and Movin, A.: *Acta Radiol.* 5 (1966), 279—289.
- 20) Held, F., Panther, W. and Schröter, P.: *Radiobiol. Radiother.* 5 (1964), 419—428.
- 21) 桶田理喜: 神經研究の進歩, 15 (1971), 619—640.
- 22) 石田陽一: 医学のあゆみ, 80 (1972), 555—563.
- 23) 石川: 私信
- 24) Itabashi, H.H., Berbin, J. and De Song, R.N.: *Neurol.* 7 (1957), 844—852.
- 25) Jacobson, F.: *Acta Radiol.* 35 (1951), 1—21.
- 26) Johnes, A.: *Brit. J. Radiol.* 37 (1964), 727—744.
- 27) 小塙隆弘, 川村次郎, 寺下 博: 脳と神経, 16 (1964), 965—969.
- 28) Kuroda, Y.: *Nipp. Acta. Radiol.* 26 (1966), 927—936.
- 29) Maier, J.G., Perry, R.H., Saylor, W. and Sulak, M.H.: *Radiol.* 93 (1969), 153—163.
- 30) Malamud, V., Boldery, E., Welch, W.K., and Fadell, E.G.: *J. Neurosurg.* 11 (1954), 353—362.
- 31) 丸山正薰, 菅野晴夫: 日本病理会誌, 59 (1970), 264.
- 32) 丸山隆生: 横浜医学, 19 (1968), 23—43.
- 33) Morita, K.: *Nagoya J. Med. Sci.* 29 (1966), 239—243.
- 34) 森谷 寛, 山田輝代: 32回日本医放総会発表 (1972).
- 35) 長瀬徹也, 他: 私信
- 36) 西村嘉郎, 万年 徹, 豊倉康夫: 臨床神経, 8 (1971), 11.
- 37) Pallis, C.A., Louis, S. and Morgan, R.L.: *Brain* 84 (1967), 460—479.
- 38) Parker, R.G., and Woottton, P.: *Progress in Radiation Therapy*, 1 (1965), Grune & Stratton.
- 39) Philips, T.L. and Buschke, F.: *Am. J. Roentgenol.* 105 (1969), 659—664.
- 40) Raskind, R.: *Int. Surg.* 48 (1967), 430—441.
- 41) Reagan, Th. J., Thomas, J.E. and Colky, M.Y.: *J.A.M.A.* 203 (1968), 106—110.
- 42) Rubin, P. and Casarett, G.: *Front. Radiation Ther. Onc.* 6 (1972), 1—16 Krager, Basel and University Park Press, Baltimore
- 43) 島田: 私信
- 44) 塩沢瞭一, 矢島一枝: 内科, 28 (1971), 460—464.
- 45) Smithers, D.W., Clarkson, J.R. and Strong, J.A.: *Am. J. Roentgenol.* 49 (1943), 606—634.
- 46) Solheim, O.P.: *Acta Radiol.* 10 (1971), 474—481.
- 47) Stoll, B.A. and Andrews, J.T.: *Brit. J. Radiol.* 1 (1966), 834—837.
- 48) Tan, B.C. and Khor, T.H.: *Clin. Radiol.* 20 (1969), 329—331.
- 49) 津屋 旭: 中枢神経系に対する放射線の影響, 研究報告集録 (放射線影響編), 1958—1960.
- 50) 津屋 旭: 神経系に対する放射線障害の発生に関する基礎的な研究, 研究報告集録 (放射線影響編), 1961—1963.
- 51) 津屋 旭: 放射線影響の研究, 東京大学出版会 (1971), 383—394.
- 52) 津屋 旭, 菅原正, 森田守: 日本臨床, 28 (1970), 510—518.
- 53) 津屋 旭: 臨床放射線, 15 (1970), 717—726.
- 54) 津屋 旭: 臨床放射線, 12 (1967), 981—992.
- 55) United Nations: *Report of the United Nations Scientific committee on the effects of atomic radiation*. New York. 1969.
- 56) Vaeth, J.: *Progress in Radiation Therapy* 3 (Ed. by Buschke, F., New York, Grune & Stratton (1965), 16—26.
- 57) Van den Brenk, H.A.S., Richter, W. and Hurley, R.H.: *Brit. J. Radiol.* 41 (1968), 205—214.
- 58) Verity, G.L.: *Radiol.* 91 (1968), 1221—1225.
- 59) 亘理 勉, 竹中栄一, 田井行光, 田坂 啓: 臨床放射線, 12 (1967), 673—679.
- 60) 矢野英雄: 横浜医学 17 (1966), 80—92.
- 61) 吉沢英造, 鈴木信正: 脳神経外傷, 3, 1971), 435—445.
- 62) Zeman, W.: *Front. Radiation Ther. Onc.* 4 (1969), 93—100. Krager, Basel and University Park Press, Baltimore.
- 63) Zeman, W.: *Strahlenther.* 62 (1965), 68—76.
- 64) Zeman, W.: *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.*

5 (1966), 204—216.

- 65) Zeman, W.: The Central Nervous System, Ed. by Bailey, O.T. and Smith, D.E., The Williams & Wilkins Co. (1968), 184—199.

第3章に関するもの

- 1) Bacq, Z.M. and Alexsnder, P.: Fundamentals of Radiobiology, 387—405. Pergamon Press. 1961.
- 2) Cassans, G.B. and Pepeu, G.: Arch. Int. Pharmacodyn. 172 (1968), 260—269.
- 3) Caster, W.O., Redgate, E.S. and Armstrong, W.D.: Radiat. Res. 8 (1958), 92—97.
- 4) Einhorn, J. and Einhorn, N.: Front. of Radiation Ther. and Onc. 6, 386—400. Kraeger, Basel and University Park Press. Baltimore. 1972.
- 5) Johnson, R.J.R.: Radiat. Res. 98 (1971), 177—181.
- 6) Kramer, M.W. and Michaelson, S.M.: Radiat. Res. 49 (1972), 503—588.
- 7) 大島隆, 藤平栄一, 重松昭世, 津屋 旭: 発表予定
- 8) Streffer, C.: Strahlen-Biochemie; 山田 武, 大山ハルミ共訳, 図書出版社, 1973.
- 9) Suzuki, S., Aoyagi, T., Fujihira, E., Tomono, K., Toyohara, M., Tokunaga, N., Koyano, A. and Shigematsu, A.: Nucl. Instr. and Methods, 106 (1973), 539—547.
- 10) Tomono, K., Tokunaga, N., Koyano, A., Toyohara, M. and Shigematsu, A.: Nucl. Instr. Methods, 102 (1972), 257—267.
- 11) 津屋 旭, 重松昭世, 水平敏知: アイソトープ便覧, 丸善, 1973.
- 12) Yamada, T., Ohyama, H., Kumatori, T. and Minakami, S.: Int. J. Radiat. Biol. 15 (1969), 497.
- 13) Yamada, T. and Ohyama, H.: Int. J. Radiat. Biol. 14 (1968), 169.

第4章に関するもの

- 1) Boldrey, E. and Sheline, G.: Acta Radiol.

Ther. Phys. Biol. 5 (1966), 5—10.

- 2) Gangloff, H. and Harley, T.J.: Radiat. Res. 12a (1960), 694—704.
- 3) Håkansson, C.H., Lindgren, M. and Sulg, I.A.: Acta Radiol. Ther. Biol. 8 (1969), 301—310.
- 4) Jouvet, M.: Arch. Ital. Biol. 100 (1962), 125—206.
- 5) Kawakami, M. and Sawyer, C.H.: Endocrinol. 65 (1959), 622—630.
- 6) 川上正澄: 性ホルモンと中枢神経系, 協同書房 (1960).
- 7) 川上正澄, 寺沢 豊: 脳と神経, 14 (1962), 583—589.
- 8) 川上正澄: 脳と神経, 16 (1964), 828—837.
- 9) Klemm, W.R. and Bachofer, C.S.: Radiat. Res. 24 (1965), 201—213.
- 10) Kramer, M.W. and Michaelson, S.M.: Radiat. Res. 49 (1972), 563—588.
- 11) 南沢 武, 土屋武彦: 日本医学会誌, 24 (1964), 1040—1048.
- 12) 南沢 武, 土屋武彦, 江藤秀雄: 日本医学会誌, 27 (1967), 1243—1249.
- 13) Minamisawa, T., Tsuchiya, T., Eto, H. and Yamamoto, G.: Nipp. Acta Radiol. 30 (1971), 141—149.
- 14) Minamisawa, T., Tsuchiya, T. and Eto, H.: J. Radiat. Res. 14 (1973), 136—143.
- 15) Monnier, M. and Krupp, P.: Response of the Nervous System to Ionizing Radiation. Ed. Haley, T.J. and Snider, R.S. 607—619 Academic Press (1962).
- 16) Ono, Y., Tsuya, A. and Kawakami, M.: Radiat. Res. 38 (1969), 365—378.
- 17) 小野 慶: 日本医学会誌, 25 (1965), 325—336.
- 18) Raskind, R.: Int. Surg. 48 (1967), 430—441.
- 19) Tokizane, T., Kawakami, M. and Gellhorn, E.: Arch. Int. Pharmacodyn. 113 (1957), 217—232.
- 20) Yoshida, K., Seto, K. and Kawakami, M.: Yokohama Med. Bull. 18 (1967), 203—214.