



Title	放射線治療による皮膚血流量の変化と皮膚反応との関係について
Author(s)	猪俣, 泰典; 小川, 恭弘; 西岡, 明人 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1995, 55(1), p. 58-64
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16465
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

放射線治療による皮膚血流量の変化と皮膚反応との関係について

猪俣 泰典 小川 恭弘 西岡 明人 寺島 正子 刈谷 真爾
目崎 一成 濱田 典彦 福本 光孝 吉田 样二

高知医科大学放射線医学教室

Changes in Blood Flow and Skin Reaction following Radiation Therapy

Taisuke Inomata, Yasuhiro Ogawa, Akihito Nishioka,
Masako Terashima, Shinji Kariya, Kazunari Mesaki,
Norihiko Hamada, Mitsutaka Fukumoto
and Shoji Yoshida

Skin blood flow (SBF) during radiation therapy was measured and compared with skin reaction to examine the relationship between skin reaction and blood flow.

The SBF of 50 patients including 16 with head and neck (H&N) cancer, 13 with breast cancer and eight with lung cancer were analyzed.

In the H&N patients, SBF was increased according to the treated dose, while in the breast cancer patients SBF was slightly increased at 10 Gy, and did not change up to 40 Gy. In the lung cancer patients SBF was not increased until 20 Gy, and thereafter increased moderately at 30 Gy.

Among H&N, breast and lung cancer patients, the most severe skin reaction was observed at the earliest time in breast cancer patients, while blood flow was only slightly increased.

This must have resulted in a relatively higher skin dose than the reference point dose in breast cancer patients. Therefore, differences in the relationship between SBF and skin reaction were observed among different types of cancer patients. However, in H&N cancer patients, SBF was increased as skin dose increased. Skin blood flow could be a good indicator by which to estimate skin reaction quantitatively when the daily skin dose is around 1.6 Gy.

はじめに

放射線による組織の障害は主として（1）組織を構成している細胞自身の放射線感受性、（2）組織を栄養している毛細血管の放射線感受性、の2つに依存している。後者が原因で起る障害は組織の血流に変化をもたらし得る。

放射線皮膚炎は皮膚の血流量を増加させることが知られている。しかし、皮膚血流の放射線治療中の変化を照射部位、照射法を考慮した具体的な条件下にて定量的に評価した報告はきわめて少ない¹⁾。そこで今回、放射線治療中の皮膚血流量を経時的に測定して、これを皮膚反応と比較することにより、血流量と急性皮膚反応との相関について調べ、皮膚血流量が急性皮膚反応を定量的に評価する指標となり得るか否かについても併せて検討した。

対象および方法

1. 対 象

X線および電子線による外照射を施行した50例（男性27例、女性23例、平均年齢67.5歳）を対象とした。症例の内訳は頭頸部腫瘍16例（男性13例、女性3例、平均年齢67.9歳）、乳癌13例（全例女性、平均年齢54.2歳）、肺癌8例（男性6例、女性2例、平均年齢70.0歳）、食道癌3例、皮膚癌、子宮癌、転移性骨腫瘍、前立腺癌、胆管癌各2例であった。

2. 方 法

(1) 皮膚血流量の測定装置と測定原理

測定装置：レーザー血流計ALF-21（（株）アドバンス社製）と皮膚血流測定用プローブ（タイプS）とを用いた。プローブの先端には中心にプローブを通す穴の空いた円形、黒色のゴムを取り付けた。これにより1回で直径約5mm、皮膚表面から深さ約1mmの範囲の血流を測定することが可能である。

測定原理：レーザーダイオード・スタビライザーシステムによって安定化された半導体レーザーのレーザー光を石英光ファイバーを通して生体組織に照射すると、移動している血液に照射された光は血液の速度に応じてドップラーシフトを受けて波長が変わる。ドップラーシフトを受けた

Research Code No. : 611

Key words : Radiation therapy, Skin reaction, Blood flow

Received May 13, 1994; revision accepted Sep. 21, 1994

Department of Radiology, Kochi Medical School

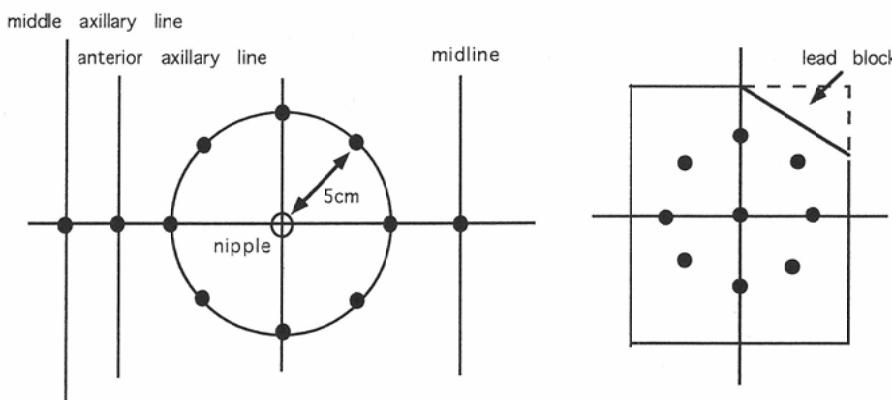


Fig. 1 Measuring Spots of the Skin Blood Flow in the Irradiated Area
(Right: Head & Neck, Left: Breast)

光の変調分は血液の速度に相当し、光の強度は移動している血液の量に相当する。この2つのパラメータの積から組織血流量が表される。変調された光の一部が受光ファイバーでとらえられ、血流計の本体内で光電変換後に信号処理・演算されて最終的に組織血流量として出力される。なお、測定値は組織100gを1分間に流れる血流量(ml/min/100g)として表示される²⁾。

(2) 皮膚血流量の測定

プローブを皮膚に密着させて測定し、ディジタルにて表示される血流量を記録した。測定は照射前および照射期間中では原則として10Gy照射ごとに測定し、また照射後も可能な限りの期間、測定を続行した。測定点は照射野内外で可能な限り多数の点を測定し、その平均値を血流量とした。Fig. 1に乳癌と頭頸部の測定点の1例を示した。

(3) 照射法

頭頸部腫瘍は4MV X線、左右対向2門照射にて1日1回2Gy、週5回法、乳癌は4MV X線、接線照射にて1日1回2.75Gy、週5回法、肺癌は10MV X線、前後対向2門照射にて1日1回2Gy、週5回法をそれぞれ原則として照射した。

(4) 線量評価

線量評価の基準は理想的には測定点での皮膚線量とすべきであるが、正確な皮膚線量をすべて把握することは臨床的には大きな困難を伴う。そのため治療基準点の線量を線量評価の指標とした。ただし、各治療部位での皮膚線量は計算上、求めることが可能であり、理論的に推定した。

頭頸部領域の皮膚線量は計算上、治療基準点での線量のほぼ80%となる領域が大部分を占めるが、照射部位が起伏に富む部位では100%まで高くなる部分も見られた。測定に当たってはなるべく表面が平坦で線量分布のばらつきが小さい部分を慎重に選んだ。乳癌では接線照射にて照射し、ウェッジフィルタは用いていない。このため皮膚線量はきわめて不均一であり、とりわけ乳頭近くでの皮膚線量

Table 1 Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria (RTOG)

Grade	Skin Condition
0	No change over baseline
1	Follicular, faint, or dull erythema, Epilation, Dry desquamation, Decreased sweating
2	Tender or bright erythema, Patchy, moist desquamation, Moderate edema
3	Confluent, moist desquamation other than skin folds, Pitting edema
4	Ulceration, Hemorrhage, Necrosis

はダイナミックに変化して100%を超える部分も多い。この影響を極力少なくするために測定点はFig. 1に示すごとく乳頭を中心とする半径5cmの円上に設定した。肺癌では照射部位が胸部であるために照射面が平坦であるために皮膚線量は比較的均一となり、50%-60%を示す領域が多くあった。

(5) 皮膚反応の評価

急性皮膚反応はRadiation Therapy Oncology Group (RTOG)が提唱しているGradeに従って評価した(Table 1)。

結 果

1. 線量と皮膚血流量の推移

(1) 全症例 (Fig. 2)

全症例の線量の増加に伴う照射野内外の皮膚血流量の推移をFig. 2に示した。

照射野内の皮膚血流量は照射開始時より40Gyまでは比

較的ゆるやかに増加し、40Gy 照射時には照射前の約 2 倍となった。さらに 50Gy 照射時には 40Gy 照射時の約 2 倍となり、この間で著しい増加が見られた。50Gy 照射時から 60Gy 照射時の間では再度ゆるやかな増加を示した。

照射野外の血流量は 30Gy まではまったく変化は見られなかった。しかし、30Gy 照射時より 60Gy 照射時までは若干の増加が見られた。

(2) 領域別 (Fig. 3)

症例数が比較的多く、照射部位あるいは照射法のそれぞれ異なる 3 種類の疾患、すなわち頭頸部腫瘍、乳癌、肺癌の放射線治療時の皮膚血流量の変化を頭頸部皮膚 (4MV X 線、左右対向 2 門照射、1 回 2Gy 週 5 回法)、乳房皮膚 (4MV X 線、接線照射、1 回 2.75Gy 週 5 回法)、前胸部皮膚 (10MV X 線、前後対向 2 門照射、1 回 2Gy 週 5 回法) として Fig. 3 に示した。

頭頸部皮膚では線量の増加に伴ってほぼ直線的に血流量は増加し、60Gy 照射時には照射前の約 5 倍となった。照

射終了後も 1 週間は血流はさらに増加した。照射終了後 2 週間目に入るとようやく血流は減少し、40Gy 照射時とはほぼ同等の血流量に減少した。

乳房皮膚では 10Gy 照射時にわずかに血流の増加があり、その後は 40Gy までほとんど変化しなかった。照射終了後 1 週間は頭頸部皮膚と同様に増加したがその程度はわずかであり、終了後 3 週間目には 10Gy 照射時の血流量に減少した。

前胸部皮膚では 20Gy まではほとんど血流の増加は見られなかった。30Gy 以降では増加し、増加の程度は頭頸部皮膚での 0Gy-20Gy の増加度と類似していた。40Gy 照射時では乳房皮膚とほぼ同等の血流量となった。

2. 線量と急性皮膚反応

(1) 頭頸部皮膚 (Fig. 4)

頭頸部皮膚の線量と急性皮膚反応との関係を Fig. 4 に示した。40Gy では 53% の症例に皮膚反応の出現を認めたが、全症例が Grade 1 であった。50Gy では 75% の症例に

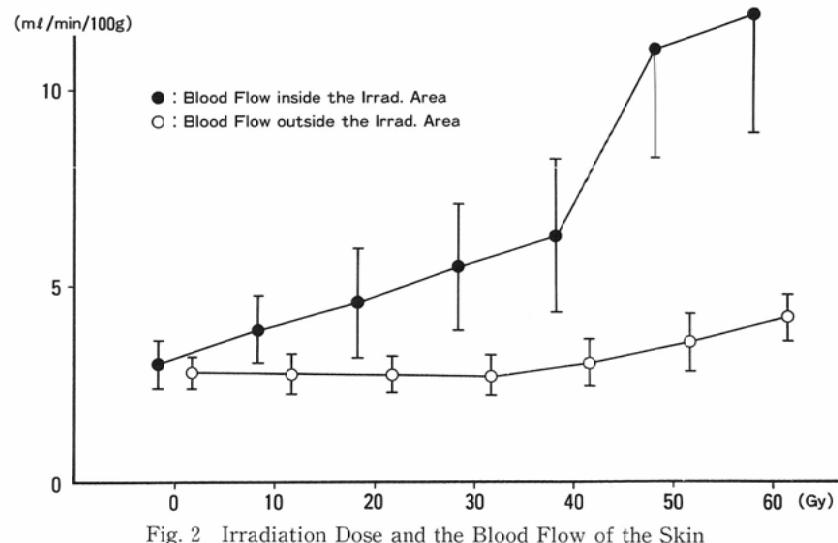


Fig. 2 Irradiation Dose and the Blood Flow of the Skin

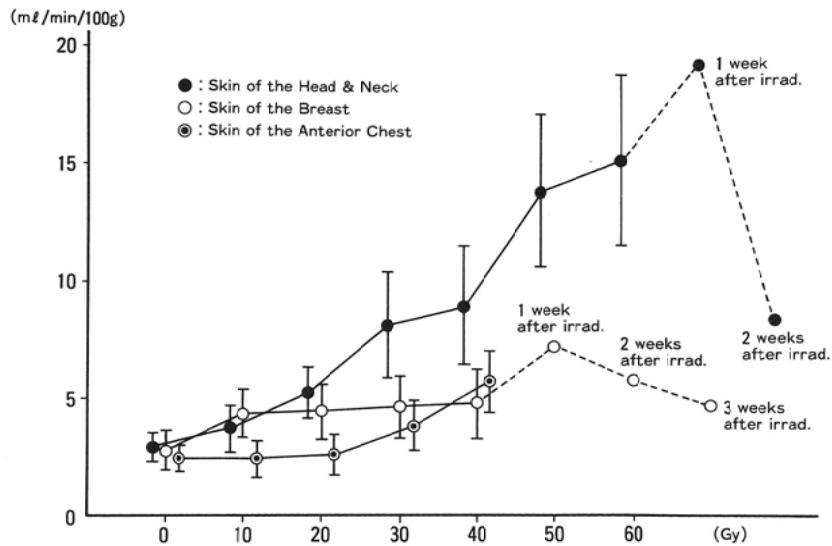


Fig. 3 Irradiation Dose and the Blood Flow of the Skin

皮膚反応が出現し、25%の症例にGrade 2以上の反応が見られた。60Gyでは全例に皮膚反応が出現し、75%の症例にGrade 2以上の反応が見られた。

(2) 乳房皮膚 (Fig. 5)

乳房皮膚の線量と急性皮膚反応との関係をFig. 5に示す。

した。皮膚反応の出現時期は早く、40Gyすでに全例にGrade 1以上の反応が見られ、このうち25%はGrade 2であった。

(3) 前胸部皮膚 (Fig. 6)

前胸部皮膚の線量と急性皮膚反応との関係をFig. 6に示す。

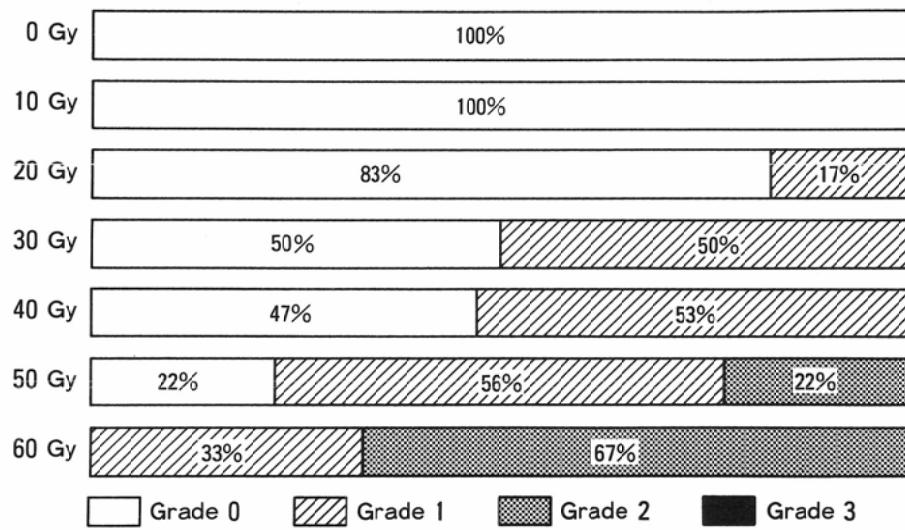


Fig. 4 Acute Radiation Morbidity Score and Irradiated Dose (Skin of Head & Neck)

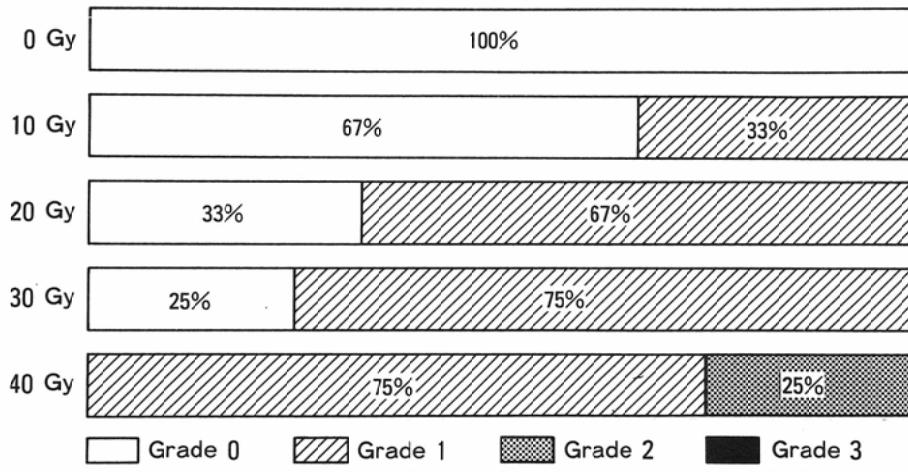


Fig. 5 Acute Radiation Morbidity Score and Irradiated Dose (Skin of the Breast)

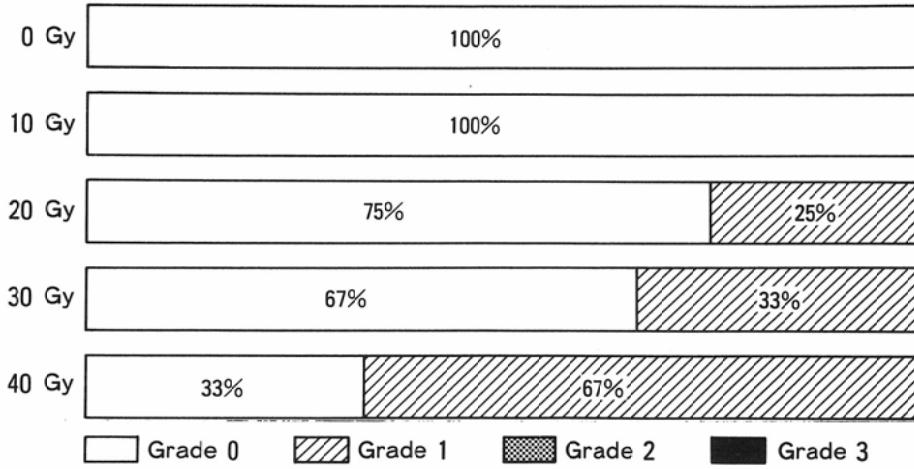
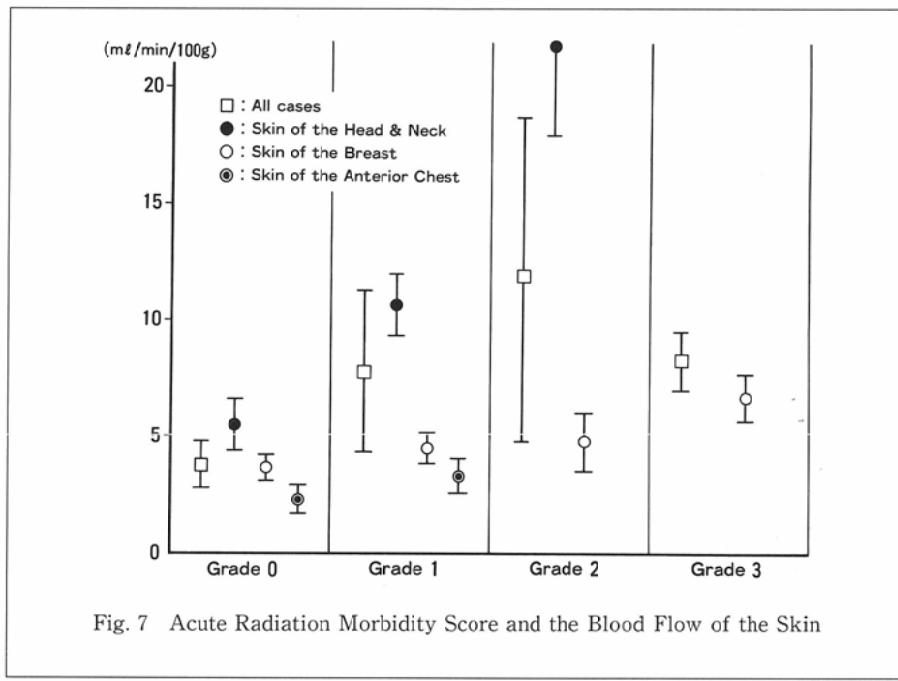


Fig. 6 Acute Radiation Morbidity Score and Irradiated Dose (Skin of the Anterior Chest)



示した。皮膚反応の出現頻度と程度とは少なく、特に30Gyまではこの傾向は顕著であり、40Gyでは67%にGrade 1の皮膚反応を認めた。

3. 皮膚反応の程度と皮膚血流量 (Fig. 7)

Gradeで評価した皮膚反応と皮膚血流量との関係をFig. 7に示した。頭頸部皮膚ではGrade 0からGrade 2まで、Gradeが進行するに従って血流は著しく増加した。しかし、乳房皮膚と前胸部皮膚とではGrade 0からGrade 3まで、Gradeの上昇に伴う血流の増加はごく軽度であった。

考 察

超高压X線発生装置が実用化される以前は、Kilovoltage単位の低エネルギーX線発生装置が放射線治療に用いられていた。この装置で生体の深部にある腫瘍に十分な線量を投与すると、皮膚線量が過大となり強い皮膚障害に悩まされることになった。この歴史的経緯により、放射線による皮膚障害を臨床的、病理組織学的観点から分析した報告はこれまでに非常に多く見られる³⁾⁻⁵⁾。TDFの概念もこの過程で形成された^{3),5)}。

臨床的には放射線による皮膚の急性障害と慢性障害とを、障害の程度に応じてそれぞれGradeで分類する方法が現在では一般的である⁶⁾。放射線の照射により最初に生ずる皮膚の病理組織学的变化は、ヒスタミン様の物質を介して起こる毛細血管の拡張である。これとほぼ同時にプラスミノーゲンやある種のプロテアーゼを介して毛細血管の透過性が亢進する。照射を続行すると毛細血管内皮は腫大・増殖する。細動脈では内皮が断裂し、やがて内膜は肥厚して最終的には閉塞が起こる⁷⁾。

組織学的に見れば毛細血管に起こる変化が主体であるの

で、放射線治療により皮膚の血流量は必然的に変化し得る。放射線治療中および治療後の皮下組織の血流量を定量的に評価する試みは30年以上前に梅垣、中野らによってなされている¹⁾。測定原理は以下のとくである。Na¹³¹Iと²⁴NaClを皮下に注入すると、これらのRIが皮下の毛細血管に吸収され徐々に拡散消失していく。このとき皮下の血流量が多いほどRIの拡散消失能は高まる。この原理を利用して、RIの皮下組織よりのクリアランスをカウントすることにより血流の状態を把握する試みはきわめて独創的であった。しかし、それ以降、今日に至るまでこの分野で目立った進展は見られなかった。ところが最近になってレーザー光を応用して、血流量を簡便かつ短時間に測定できる装置が開発され、さまざまの分野で利用されるようになった⁸⁾⁻¹¹⁾。今回の研究はこの新しい装置を用いて行った。

Fig. 2は全症例の線量と皮膚血流量の推移を示したものである。照射野内の皮膚血流量は照射開始時より40Gyまではほぼ直線的に増加し、40Gyから50Gyの間で著しい増加が見られた。照射部位、照射法はさまざまではあるが、照射による毛細血管の拡張が血流の増加をもたらし、特に40Gyから50Gyの間ではこの反応がいっそう強く出現することが読み取れる。照射野外の血流量は30Gy照射時より60Gy照射時までは若干の増加が見られた。照射野外の測定点は照射野の辺縁より約5cm外側に設定しており、照射野内の血流の増加が顕著となった40Gyから50Gyでは、照射されていない部位にも2次的に影響が及んでいることが分かる。

Fig. 3は同じく頭頸部皮膚、乳房皮膚、前胸部皮膚の線量と皮膚血流量の推移を示したものである。頭頸部では皮膚の血流量は線量に敏感に反応して増加し、かつ血流の増加度がほぼ線量に比例していた。すなわち、これは毛細血

管の拡張が線量の増加に従って顕著となり、拡張の度合が血流量に反映されたものと解釈できる。照射終了後も1週間ほど血流の増加が見られたのは、放射線治療でごく一般に観察される「反応の遅延」によるものと推定される。

乳房皮膚では測定点により線量のばらつきが大きいので、Fig. 1に示すごとく測定点を多くかつ広範囲に設定している。しかし、接線照射の性質上、治療基準点よりも線量が多くなることはあっても、少なくなる可能性はほとんどない。それにもかかわらず、乳房皮膚では10Gy照射時こそ頭頸部領域と同程度の血流の増加が見られたものの、その後は40Gyまでほとんど変化しなかった。さらに照射終了後1週間目でもわずかに増加したが、終了後3週間目には10Gy照射時の血流量に減少した。乳房皮膚が頭頸部皮膚と比較して放射線治療法上、異なる点は、(1)頭頸部皮膚の左右対向2門照射に対して乳房皮膚では接線照射である。(2)頭頸部皮膚の1回線量2Gyに対して乳房皮膚では2.75Gyである、の2点である。40Gy照射時の治療基準点でのTDFは頭頸部腫瘍では64.5、乳癌では84.3となる。頭頸部皮膚線量と乳房皮膚線量とを便宜上、それぞれ基準点線量の約80%、約100%と考えれば、頭頸部皮膚のTDFは約51.6、乳房皮膚では84.3となり、乳房皮膚のTDFは頭頸部皮膚の約1.6倍となる。乳房皮膚での皮膚血流量の照射後の増加は44Gy照射後のものであるが、そのことを考慮にいれても、頭頸部領域の放射線治療による血流の増加と比較して、乳房皮膚における血流の増加は明らかに少ない。この皮膚血流量が線量に依存しない現象は以下に述べる仮説により説明が可能である。

照射による組織学的变化は、まず(1)毛細血管の拡張と毛細血管の透過性の亢進が起こる。照射を続行すると(2)毛細血管内皮の腫大・増殖と、細動脈内皮の断裂・内膜の肥厚が起こることが判明している。ここで、ある一定以上の1回線量で照射すると(1)の組織学的变化が十分に見られないままに(2)の組織学的变化が優位になる。その結果、血流の十分な増加が見られないまま経過し、照射を終了すると血流の再開通が部分的に生ずるために血流が増加する。

前胸部皮膚では皮膚線量の少なくなる10MV X線を用いており、1回線量は頭頸部皮膚と同じく2Gyである。照射部位はほぼ平坦であるから皮膚表面での線量も比較的均一であり、治療基準点線量の50%—60%ほどである。前胸部皮膚では20Gyまではほとんど血流の増加は見られず、30Gy以降では増加し、増加の程度は頭頸部皮膚での0Gy-20Gyの増加度と類似していた。これは乳房皮膚とは反対に皮膚の1回線量が少なくなるために、照射に際して皮膚にいちばん最初に見られる毛細血管の拡張が遅れて出現したものと推定される。30Gy以降での血流の上昇度が頭頸部皮膚の0Gy-20Gyの増加度と類似していることはこの可能性をいっそう強める。なお頭頸部、胸部ともに照射を行わなければ皮膚血流量にはほとんど差が見られなかった。

線量と急性皮膚反応との関係は頭頸部皮膚では40Gyでは53%の症例に皮膚反応の出現を認めるが、全症例がGrade 1であった(Fig. 4)。これに対して乳房皮膚では40Gyですべて全例にGrade 1以上の反応が見られ、このうち25%はGrade 2であった(Fig. 5)。すなわち乳房皮膚では皮膚の反応が頭頸部皮膚よりも相当に早い時期に出現していることを意味しており、上述の仮説と矛盾しない。また前胸部皮膚では皮膚反応の出現頻度と程度とは少なく、特に30Gyまではこの傾向は顕著であった(Fig. 6)。これは前胸部皮膚では乳房皮膚とは逆に皮膚の反応が遅れて出現することを意味している。

Gradeで評価した皮膚反応と皮膚血流量との関係では、頭頸部皮膚ではGrade 0からGrade 2までGradeの上昇に伴って血流は著しく増加した。しかし乳房皮膚と前胸部皮膚ではGrade 0からGrade 3までGradeの上昇に伴う血流の増加はごく軽度であった(Fig. 7)。すなわち、(1)頭頸部皮膚では皮膚の急性反応に伴う毛細血管の拡張を反映して血流の増加が見られ、(2)乳房皮膚では急性反応が急速に進みすぎたためにかえって毛細血管・細動脈の閉塞をきたして血流の増加が起らせず、(3)前胸部皮膚では逆に急性反応がゆっくり進んだために血流の増加が起らなかった、と考えれば以上の現象は一元的に理解できる。なお、今回の検討では照射部位、照射法を統一する必要上から疾患別の分析を行ったが、本質的には皮膚に対する1回線量と総線量が皮膚血流量に与える最も重要な因子であることはいうまでもない。

低出力のX線発生装置が放射線治療に用いられていた時代には投与線量の目安として皮膚反応が重視された。周知のごとく1回2Gy、週5回照射法はEllisらによる実験を基礎とし、その後の長い経験を経て決まった方法であり、外照射に際しては現在でも主流をなしている。この方法は偶然にも皮膚反応と皮膚の血流量との関係がほぼ正確に対応し得る方法でもあることが判明した。

以上の現象を一般化すれば、build upによる皮膚線量の低下が少ない6MV以下のX線にて1回2Gy、週5回照射法で治療し、かつ皮膚線量が治療基準点線量の80%程度となる領域であれば、皮膚血流量は皮膚急性反応の定量化的指標として有用である。しかし、乳房皮膚と前胸部皮膚に代表されるごとく、皮膚の1回線量が2Gyと大きく異なるか、あるいはばらつく領域については皮膚血流量は必ずしも急性皮膚反応の程度と比例せず、皮膚反応の定量化的指標とするためにはさらに工夫が必要である。

今後、皮膚急性反応と皮膚血流量との関係についての仮説を裏づけるべく基礎的実験を行うとともに、長期的に見た血流の変化から晩発性皮膚反応の程度をも予測し得るか否かについて検討中である。

結論

放射線治療中の皮膚血流量の変化は皮膚に対する1回線

量により大きく異なる。4MV X線にて1回2Gy、対向2門照射、週5回照射法で治療した場合は、皮膚血流量は皮膚反応の程度と相関し、急性皮膚反応の定量化の指標として用いることが可能であり、頭頸部領域はその代表的な部位のひとつである。

稿を終えるに当たり、皮膚線量の測定・計算に御尽力頂いた高知医科大学放射線部、横田典和先生に深謝します。

本論文の要旨は第53回日本医学放射線学会総会（1994年4月、神戸）において口述発表した。

文 献

- 1) Umegaki Y, Nakano M: Studies on the blood flow of human subcutaneous tissue during and after the radiation therapy, Med J Shinsyu Univ. 6: 96-105, 1961
- 2) 鹿嶋 進：非接触レーザー組織血流測定法，医器学 63: 301-306 1993
- 3) Murphy W, Reinhard M: Some observations with 1000kv, 400kv and 200kv x-ray therapy, Radiology 55: 477-493 1950
- 4) Ellis F: Dose, time and fractionation: a clinical hypothesis, Clin Radiol, 20: 1-7, 1969
- 5) Orton C, Ellis F: A simplification in the use of the NSD concept in practical radiotherapy, Br J Radiol 46: 529-537, 1973
- 6) Perez C, Brady L: Quantification of treatment toxicity: Principles and Practice of Radiation oncology. 2nd ed. 51-55, 1992, Lippincott, Philadelphia
- 7) Shimm D, Cassady J: The skin: Moss' radiation oncology 7th ed 99-101, 1994, Mosby, St Louis
- 8) 斎藤 滿, 岩瀬 敏, 山本清人, 他：レーザードップラ－血流計による筋組織血流測定, 名古屋大学環境医学研究所年報 XLII 300-302 1991
- 9) Yonehara N, Chen Ji-Qiang, Imai Y et al: Involvement of substance P present in primary afferent neurones in modulation of cutaneous blood flow in the instep of rat hind paw. Br J Pharmacol 106: 256-262, 1992
- 10) 清水正之：下腿潰瘍の成因とその治療 日本医事新報 No.3478 30-34 1991
- 11) 大水清司：慢性肝疾患における皮膚微小循環動態生理学的研究, 脈管学 31: 811-817, 1991