

| | |
|--------------|---|
| Title | C3 H/Heマウスの皮膚に及ぼす速中性子線およびX線の1回照射, 2分割照射の影響 |
| Author(s) | 相沢, 恒 |
| Citation | 日本医学放射線学会雑誌. 1973, 33(7), p. 602-616 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/17907 |
| rights | |
| Note | |

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

C₃H/He マウスの皮膚に及ぼす速中性子線 および X 線の1回照射, 2分割照射の影響

放射線医学総合研究所, 臨床研究部

相 沢 恒

(昭和48年4月21日受付)

Relative biological effectiveness of fast neutrons, observed in the skin reaction of mice, after single or fractionated irradiation.

Hisashi Aizawa

Division of Clinical Investigation, National Institute of Radiological Sciences,
Anagawa, Chiba, Japan

Research Code No.: 400

Key Words: Fast Neutron

This experiment were carried out to estimate the RBE of skin reactions irradiated with X-rays and fast neutrons. Experimental animals used were C³H/He mice, aged 8 weeks. Skin reactions developed by X-rays and fast neutrons were scored by a method of Denekamp et al. Mean skin reaction scores for early reaction were calculated from the scores obtained from 8th to 30th day after irradiation, and there for late reaction were from 2nd to 10th month. The mean energy of fast neutrons was 2 MeV, and X-rays was 200kV with HVL of 1.12 mmCu.

The results are:

- 1) The time course of early skin reaction following fast neutrons was essentially same as that of X-rays. However, the duration of late skin reactions produced by fast neutrons were slightly longer than that of X-rays.
- 2) RBE of early skin reactions were 1.9, 2.4 and 2.4 for the mean skin reaction scores of 1.0, 1.5 and 2.0, respectively. RBE late skin reactions were higher than that of early reactions and the values of them were 3.7, 3.8 and 4.0 for the mean skin reaction scores of 0.5, 1.0 and 1.5, respectively. The higher RBE values of late skin reactions than the RBE reported by other authors would be explained by the physical and radiobiological features of the fast neutrons used in this experiment. Since the skin sparing effect was not expected from the 2 MeV neutron beam and larger biological effects were produced by higher mean LET value of the beam (45.7 KeV/ μ), severe damages for epidermal and dermal tissues of the skin were seen.
- 3) According to split dose experiments, D₂-D₁ values were estimated in both of early and late skin reactions. For early skin reactions, D₂-D₁ values were 500-600 rads at 24 hours intervals and 980 rads at 48 hours interval for X-rays, and 75 rads at 24 hours and 125 rads at 48 hours for fast neutrons. In

the late skin reactions, the D_2-D_1 values at 24 hours were 600 rads for X-rays and 100 rads for fast neutrons.

Although the recovery rate of irradiated cells was less in the case of fast neutrons than X-rays, the extent of late skin reaction for the neutron cases was decreased when the interval between split dose was extended up to 5 days. Fractionation schemes in the fast neutron therapy should be carefully planned to minimize the late skin damage after the irradiation.

緒言

放射線治療を成功させるためには、同時に照射野に含まれる隣接する正常組織の障害を可能な限り抑制することが必要であつて、これまでも治療効果比を改善するために、幾多の努力がはらわれてきた。例えば、Telecobalt, Linear accelerator による高エネルギーγ線及びX線の利用により、深部線量率が増大し、皮膚障害も軽減するなどにより空間線量分布も著しく改善された。更に、開創照射等の新しい治療技術の導入と相まつて、高エネルギー放射線による治療成績は慣用X線治療時代よりも明らかに向上した。

しかし最近の放射線生物学上の知見によると、固型腫瘍中には少なくとも数%程度の低酸素細胞があり、それらの細胞の photon beam に対する感受性は低く、腫瘍再発の原因となることが指摘されている。以上の観点から、高圧酸素下の放射線治療がまず実行されたが、この治療については生理的な問題点も少なくない。これに反して、速中性子線を中心とした高LET放射線を利用すると、これらの放射線のOER (oxygen enhancement ratio) が低いところから、環境の酸素条件にあまり影響されずに治療効果を改善できる期待が持たれ、速中性子線治療の再検討が特に英国のグループを中心として進められた。

世界で最初に速中性子線治療を取り上げたのは Stone R.S.²⁰⁾ であつたが、長期間生存した患者の殆んどすべてに強い正常組織障害の発生をみたので、それ以後の速中性子線治療は半ば見捨てられていた。その後英国の Hammersmith Hospital において速中性子線についての実験が行なわれ、その実験結果によると、心配された晩発障害のおそれも少なく、治療効果比も低下せず、特に

hypoxic cell の比率の高い固型腫瘍に速中性子線を照射した時には、かえつて治療効果が改善される場合すら認められる²¹⁾。しかしながら、速中性子線を受けた細胞の回復はX線よりも低く、この点については尚多少の不安が残されている。このことから、研究の主力も速中性子線による正常組織の障害とその回復に向けられた。特に、皮膚に対する速中性子線の効果を比較した研究が多い。Denekamp J. ら⁵⁾による mouse の皮膚を用いた実験、Field S.B.⁹⁾による rat の皮膚を用いた実験、更に Bewley D.K. ら¹⁾の pig の皮膚を用いた実験などによると、速中性子線による皮膚のX線に対するRBEは約2.0前後であるとされている。また速中性子線を分割照射した場合の回復について Field S.B.⁹⁾は速中性子線照射24時間後の D_2-D_1 線量は mouse の皮膚の場合 160rads, X線の場合は 500rads と報告している。即ち、速中性子線を受けた皮膚の回復はX線の場合よりも低い。

放医研においては1974年度に医用サイクロトロン稼動が予定されているが、速中性子線を実際の治療に応用するためには、正常組織に対する効果を更に確実に把握しておく必要がある。以上のことから、今回は正常組織としての皮膚に対する速中性子線の影響を追求した。

実験方法

1. 実験動物

実験に使用した動物は8週令の C_3H/He 系、雄マウスで、体重は約24gであつた。マウスの両下肢を脱毛剤 ($Ca(HSCH_2COO)_2$) にて除毛し、7日後に左側下肢に速中性子線又はX線を照射し、右側を対照とした。照射は Nembutal (0.6 mg/g body weight) を腹腔内に注射し、麻酔して

行なつた。マウスの使用数はX線照射群では1群5匹、速中性子線照射群では1群7匹であり、その総数は395匹であつた。

2. 照射方法

a) X線

X線照射は200 kV, 20 mA, 0.5 mmCu+ 0.5 mmAl filter (HVL = 1.2mmCu), FSD = 25cmの条件で行なつた。線量測定には Siemens 社製 Universal Dosimeter を用い、rad/R の conversion factor は0.95とした¹⁹⁾。上記の条件での dose rate は約 260rads/min であつた。X線照射の際には、動物の照射野以外の部分を2mmPb で shield した。

X線照射による実験は1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 4000, 5000rads をそれぞれ1回照射した1回照射実験と、2000, 3000, 4000, 5000 rads を1, 2, 3, 5日の間隔で等線量2分割照射した分割照射実験とを行なつた。

b) 速中性子線

速中性子線照射には High Voltage Engineering 社製 KN型 3 MeV van de Graaff 加速装置を用いた。即ち、thick Beryllium target に deuteron を衝突させ、 ${}^9\text{Be}(d,n){}^{10}\text{B}$ 反応 ($E_d = 2.8\text{MeV}$) により得られた $\bar{E}_n = 2.0\text{MeV}$ の速中性子線を使用し¹⁷⁾、Target Skin Distance 25cmで照射を行なつた。Dose rate は約7rads/min であつた。尚γ線の contamination は約15%であつた。線量測定は松沢ら¹⁸⁾の方法により、Paired chamber を使用して行ない、実験と同一条件で照射した硫酸 pellet の放射化法により照射線量を補正した。照射の際にはマウスの照射野以外の部分は borated paraffin で shield した。

速中性子線の照射線量は1回照射の場合 300, 500, 700, 1000rads とし、分割照射の場合は総線量 500, 700, 1000rads を1, 2, 3, 5日間隔で等線量2分割照射した。

3. 皮膚反応の判定

皮膚に放射線を照射した場合、肉眼的には線量に応じて発赤, dry desquamation, moist desquamation などの皮膚反応が観察される。

Table 1. Skin Reaction Scores

| Early reaction | | | | |
|----------------|---|-----|-----|-----|
| 0.5 | doubt of any difference from normal, graying ($A \geq 1/2$) | | | |
| 1.0 | slight reddening, graying ($A < 1/2$) | | | |
| 1.5 | definite reddening, no hair with slight atrophy | | | |
| 2.0 | severe reddening or dry desquamation(+), atrophy | | | |
| 2.5 | dry desquamation(++) scales ($A \leq 1/3$) | | | |
| 3.0 | moist desquamation, scales ($1/3 < A < 2/3$) | | | |
| 3.5 | moist desquamation, scales ($A \geq 2/3$) | | | |
| | moist desquamation | | | |
| | area (A) | ± | + | ++ |
| | $A \leq 1/3$ | 3.0 | 3.5 | 4.0 |
| | $1/3 < A < 2/3$ | 3.5 | 4.0 | 4.5 |
| | $A \geq 2/3$ | 4.0 | 4.5 | 5.0 |
| Late reaction | | | | |
| 0.5 | graying ($A \geq 2/3$) | | | |
| 1.0 | graying ($1/3 < A < 2/3$) | | | |
| 1.5 | graying ($A \leq 1/3$) | | | |
| 2.0 | no hair with atrophy | | | |
| 2.5 | residual ulceration ($A \leq 1/3$) | | | |
| 3.0 | residual ulceration ($1/3 < A < 2/3$) | | | |
| 3.5 | residual ulceration ($A \geq 2/3$) | | | |

Denekamp J. ら⁵⁾, Field S.B.⁸⁾, Bewley D.K. 及び van den Brenk²²⁾ らは動物の肉眼的放射線皮膚反応の程度に一定の基準を設け、反応を score の集積として記録する方法を考案した。C₃H/He 系マウスを用いた今回の実験には、それらの Score System による判定基準を基礎に、Table 1に示した新たな基準を用いた。即ち、これらの判定基準は早期皮膚反応では皮膚の発赤, dry desquamation, moist desquamation と続く反応の過程を段階的に記録すると共に、この基準によりそれらの反応の治癒過程をも記録することができる。また晩期皮膚反応では、照射を受けて再生した毛の graying, 皮膚の atrophy 及び潰瘍の程度により皮膚反応を判定した。

以上の判定基準に基づき、照射後1ヵ月以内は日曜を除く週6回、照射後1ヵ月以後10ヵ月までは週1回動物を観察し、皮膚反応を判定、記録した。

X線5000rads 群, 速中性子線1000rads 群の照射1カ月後まで経日的に病理組織標本を採取し, H-E 重染色を行ない, 照射による肉眼的皮膚反応と組織所見との関連を追求した. また照射後数カ月を経た時期における皮膚の組織所見も同様に観察した.

結 果

A: 早期皮膚反応

1. 皮膚反応曲線と病理組織所見

Fig. 1はX線5000radsを照射した際の皮膚反応曲線で, 照射後約1週間以内は明らかな肉眼的皮膚

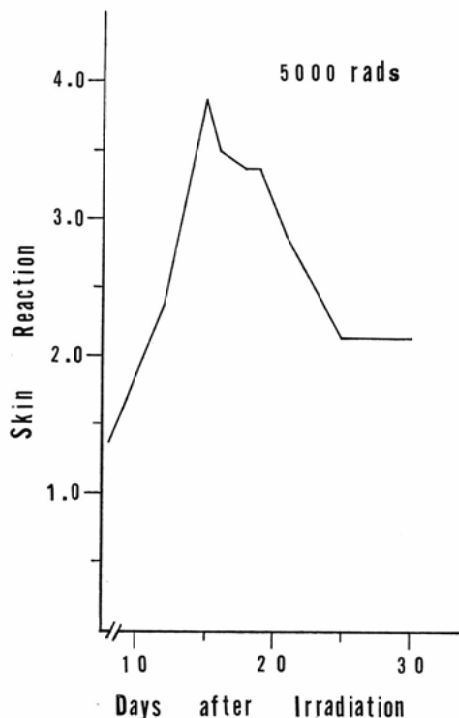


Fig. 1. Skin reaction versus time after irradiation of one group of mice given 200 kV X-rays.

膚反応を示さないが, 1週間後頃から皮膚の発赤が認められるようになり, 約2週間後に moist desquamation を示し, 反応は maximum に達し, 以後漸次減退し, 1カ月後には皮膚萎縮の肉眼的所見を持って一見治癒の状況となった. 以上の皮膚の肉眼的変化と照射後の各時期に採取した組織標本から, 肉眼的所見と組織所見との関係を検討

した.

照射後3日目に, すでに hair follicle が正常の約 $\frac{1}{4}$ 程度に減少し, epidermis にはケラチン層に核を持った細胞が出現し, 正常細胞の分化が障害される組織所見が認められた. 5日後には, 基底細胞の核の膨化などの細胞自体の障害が明瞭となってくるが, この時期ではまだ肉眼的所見は明らかではなかった.

約1週間後になると, 基底細胞の膨化, hair follicle の極度の萎縮, 消失が認められ (Fig. 2-b), 肉眼的には皮膚の発赤が認められるようになった.

10日後には, epidermis の一部脱落を主徴とした dry desquamation が出現し, 角化層の脱落が一部に観察されるが, その辺縁では再生が進み, 基底層の厚みが増大しつつある (Fig. 2-c).

14日後には, 皮膚反応は最高となり, 上皮脱落の著しい moist desquamation となり, 組織所見も真皮が露出した浅い潰瘍形成の所見を呈する部分があるが, 10日後の所見と共に, 辺縁には多層となつた基底層も認められ, その部分では細胞の核, 核小体も明瞭となってくる (Fig. 2-d). 以後, 皮膚の再生は急速に進み, 基底層は多層化し, 毛嚢の再生もかなり認められるが, 皮下組織の変化が認められる (Fig. 2-e).

即ち, X線5000rads 照射後に基底細胞, 毛嚢などの増殖系の細胞に発生した障害と, それに引き続く再生過程が組織像から観察される. 肉眼的反応が極期に達した14日後の組織像をみると, 潰瘍の辺縁ではすでに活発な基底細胞の増殖が進み, 多層化すると共に, 潰瘍の表面を覆うように一層の基底細胞の侵入が開始されていた.

速中性子線1000rads を照射した皮膚の組織像を同様に経日的に検討したが, その変化は本質的にX線を照射した場合の所見と同じであるが, 反面真皮の変化はX線によるよりも著しいように見えた (Fig. 3-a,b,c).

2. 1回照射による皮膚反応のRBE

Fig. 4はX線及び速中性子線の早期皮膚反応の経過を比較したものである. 即ち, X線1500rads,

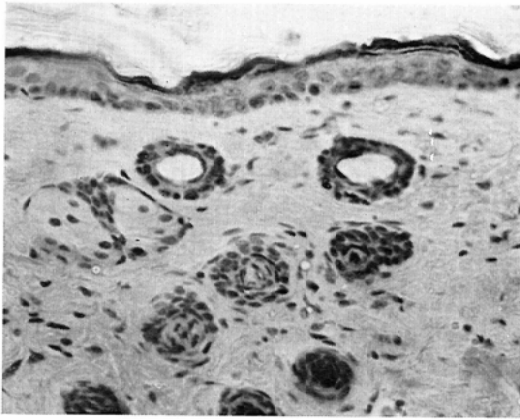


Fig. 2-a. Histologic section of normal skin.

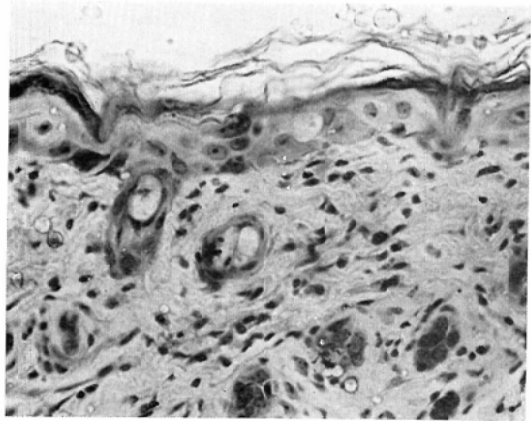


Fig. 2-b. Section of skin, 7 days after single dose of 5000 rads of X-rays.

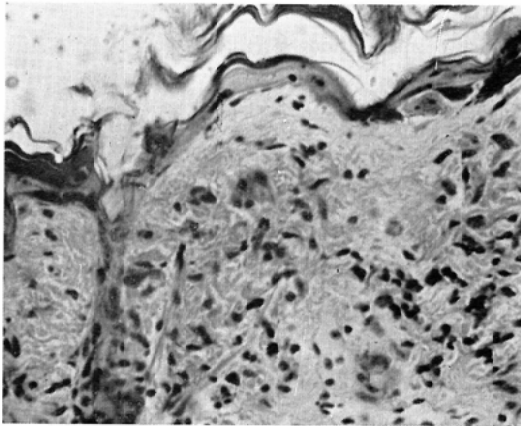


Fig. 2-c. Section of skin, 10 days after single dose of 5000 rads of X-rays.

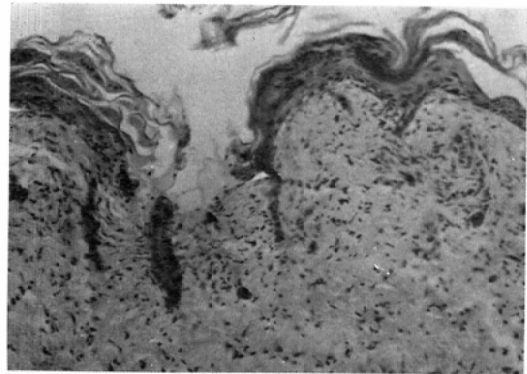


Fig. 2-d. Section of skin, 14 days after single dose of 5000 rads of X-rays.

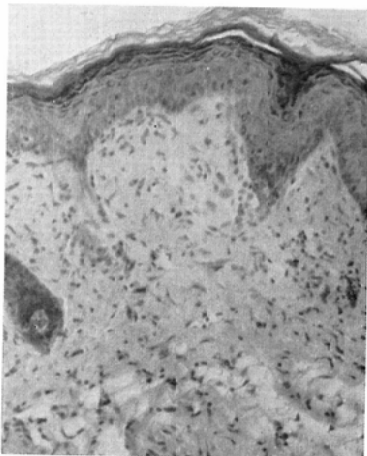


Fig. 2-e. Section of skin, 30 days after single dose of 5000 rads of X-rays.

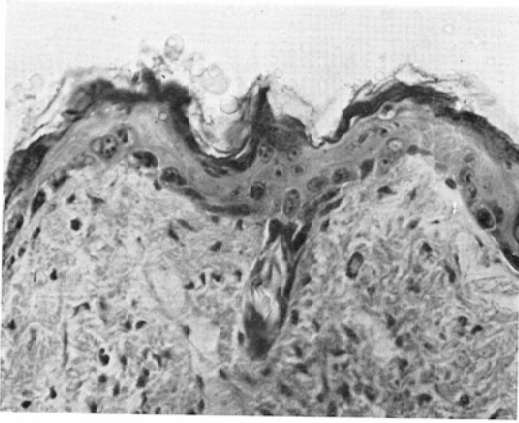


Fig. 3-a. Section of skin, 8 days after single dose of 1000 rads of fast neutrons.

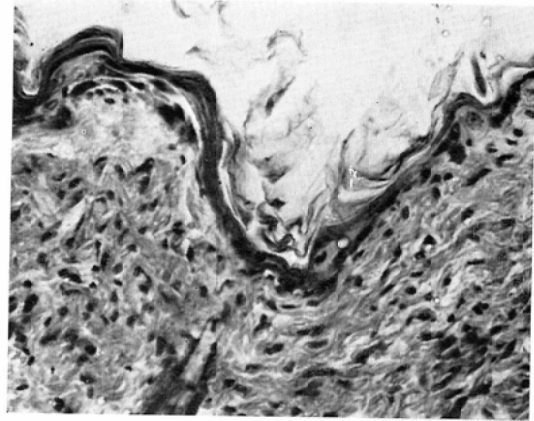


Fig. 3-b. Section of skin, 14 days after single dose of 1000 rads of fast neutrons.

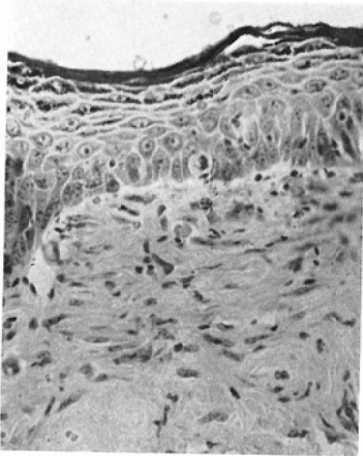


Fig. 3-c. Section of skin, 30 days after single dose of 1000 rads of fast neutrons.

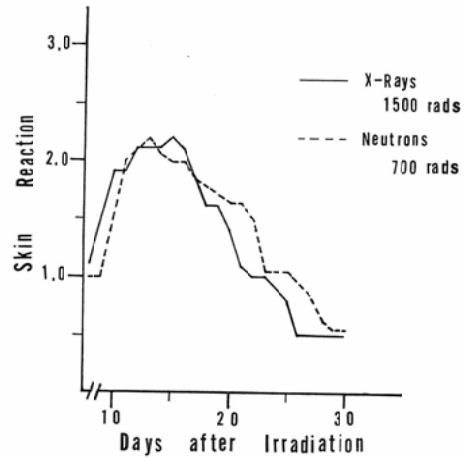


Fig. 4. Skin reaction versus time after irradiation of X-rays and fast neutrons.

速中性子線 700rads をそれぞれ 1 回照射した際の皮膚反応曲線を見ると、その経過に大差がなく、皮膚反応自体、両者の間に本質的な差があるとは認められない。この場合の RBE は 2.1 と判定することができる。

Fig. 5 は照射後 8 日から 30 日に至る期間の早期皮膚反応を各照射群について平均し、その Mean skin reaction score を基礎に作製した速中性子線及び X 線の Dose response curve である。X 線実験群では大線量を皮膚に与えた場合、曲線が平坦化する傾向が認められた。

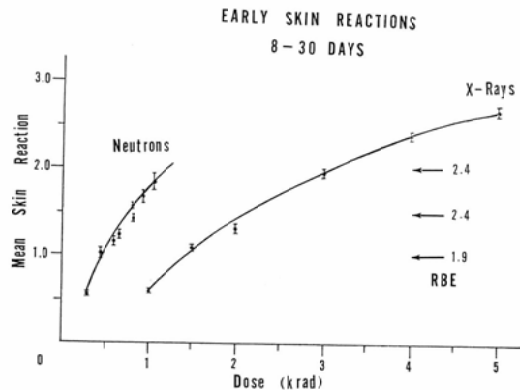


Fig. 5. Dose response curves for early skin reaction in single dose irradiation of fast neutrons and X-rays.

速中性子線実験群においては、1000rads以上の線量による実験は使用した装置の dose rate が低いため、長時間照射が必要となり動物がそれに耐えられないので実施できなかった。

X線、速中性子線による皮膚の Dose response curve を比較して、Mean skin reaction score が 1.0, 1.5, 2.0を示す条件における速中性子線のX線に対する皮膚反応のRBEを求めると、それぞれ 1.9, 2.4, 2.4となり、皮膚反応のRBEは投与線量の増加に伴い、反応が強まると共に多少大きな値を示した。

3. 分割照射実験

X線、速中性子線照射を受けた皮膚の障害と、その回復を検討するために、2分割照射実験を行なった。Fig. 6は1回照射、24時間及び48時間々隔で行なつたX線2分割照射実験の照射後8日から30日までの皮膚反応曲線である。皮膚に与えられた線量が変わつても、1回照射後の反応は24、48時間の間隔をとつた場合よりも強くなり、分割照射をした場合には皮膚障害の度合いが一旦頂点に達した後の反応の治癒過程が1回照射の場合よりも速やかである。

反面 Fig. 7に示す如く、速中性子線を用いた2分割照射実験においては、分割照射による効果はX線実験群における程著明ではない。

Fig. 8はX線照射後8日～30日の間の Mean

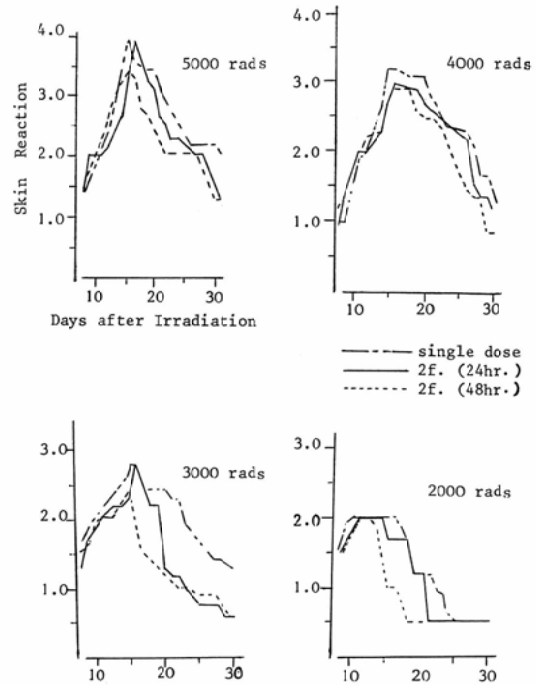


Fig. 6. Course of early skin reactions developed after irradiation with single and split doses of 2000, 3000, 4000 and 5000 rads of X-rays.

skin reaction score を2分割照射群について求め、1回照射の際の Dose response curve と併記したものである。図からも明らかなように、2日以上分割間隔を延長しても、多少の反応の軽減は

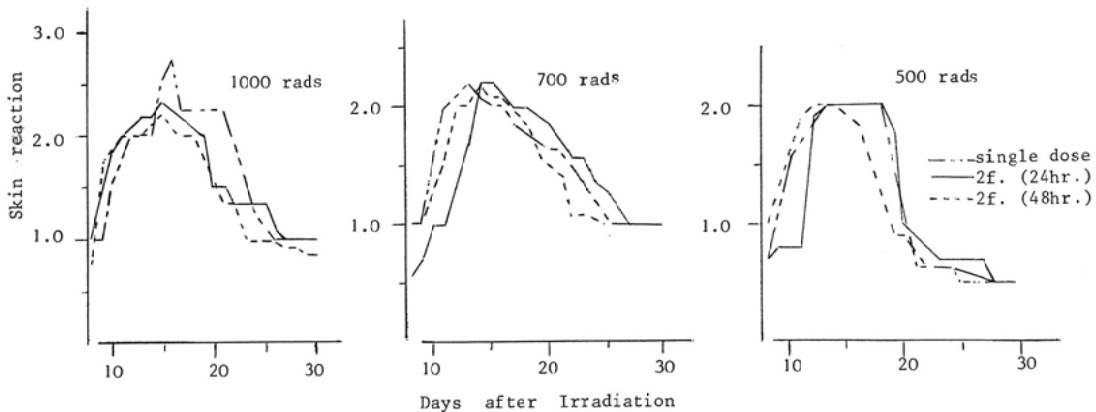


Fig. 7. Early skin reactions developed after irradiation with single and split doses of 500, 700 and 1000 rads of fast neutrons.

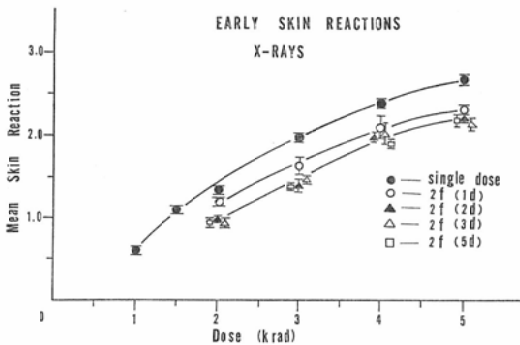


Fig. 8. Dose response curves for early skin reaction obtained after irradiation with single and split doses of X-rays.

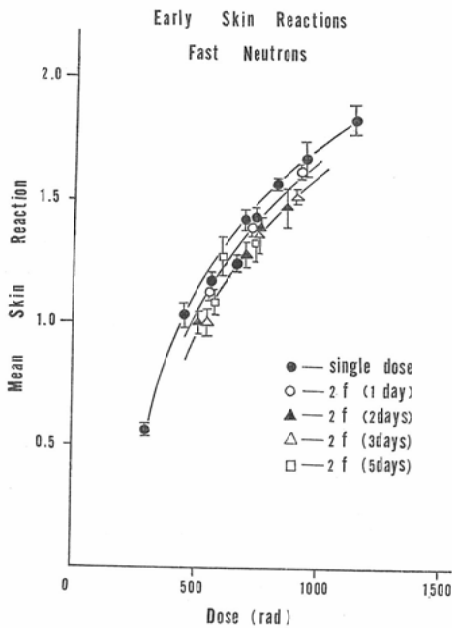


Fig. 9. Dose response curves for early skin reaction obtained after irradiation with single and split doses of fast neutrons.

認められるが、著明な分割効果は認められない。その理由として、第1回目の照射から生き残った basal cell の sublethal damage は速やかに回復し、それに続く旺盛な細胞増殖により、分割間隔を48時間以上としても、その効果が肉眼的に大きな差として認め難くなるためと考えられる。

Fig. 9 は速中性子線による皮膚反応の2分割照

Table 2. D_2-D_1 at 24 hours and 48hours for early skin reaction irradiated with fast neutrons or X-rays.

| Skin Reaction | D_2-D_1 (rad) | | | |
|---------------|-----------------|-------|---------------|-------|
| | X-Rays | | Fast Neutrons | |
| | 24hr. | 48hr. | 24hr. | 48hr. |
| 1.5 | 480 | 980 | 75 | 125 |
| 2.0 | 660 | 980 | | |

Early Skin Reaction

射実験成績を示す。X線を照射した場合と異なり、線量の分割による皮膚障害軽減の効果は低い。

以上の実験により得られた照射後の皮膚障害の回復を D_2-D_1 線量として表示すると Table 2 のようになる。

即ち、X線照射24時間後の D_2-D_1 線量は 500~600rads, 48時間後では 980rads となるのに反して、速中性子線の場合には、24時間後で75rads, 48時間後においても 125rads となり、X線の場合と比較して D_2-D_1 線量は低い。

B: 晩期皮膚反応

1. 晩期皮膚反応曲線

Fig. 10はX線4000rads, 速中性子線1000radsを1回照射した際の晩期皮膚反応曲線である。X線4000radsを照射した場合、照射後2カ月頃から早期皮膚反応の場合とは多少異なつた肉眼的所見を示す反応が出はじめた。即ち、強い角化傾向を持った、ごつごつした皮膚反応としてそれは観察され、それが脱落した後は瘢痕組織となり治癒した。その経過は照射後4カ月から5カ月に及び、遅くとも6カ月後までには治癒した。

一方、速中性子線1000radsを照射した場合、反応の出現する期間はX線を照射した場合よりも多少遅く、照射後4カ月頃からX線照射を受けた場合とほぼ同じ肉眼的所見を持った皮膚反応が出現しはじめる。そして反応の持続期間はX線照射を受けた場合よりも一般に長かつた。

Late reaction の際の組織所見を検討すると、

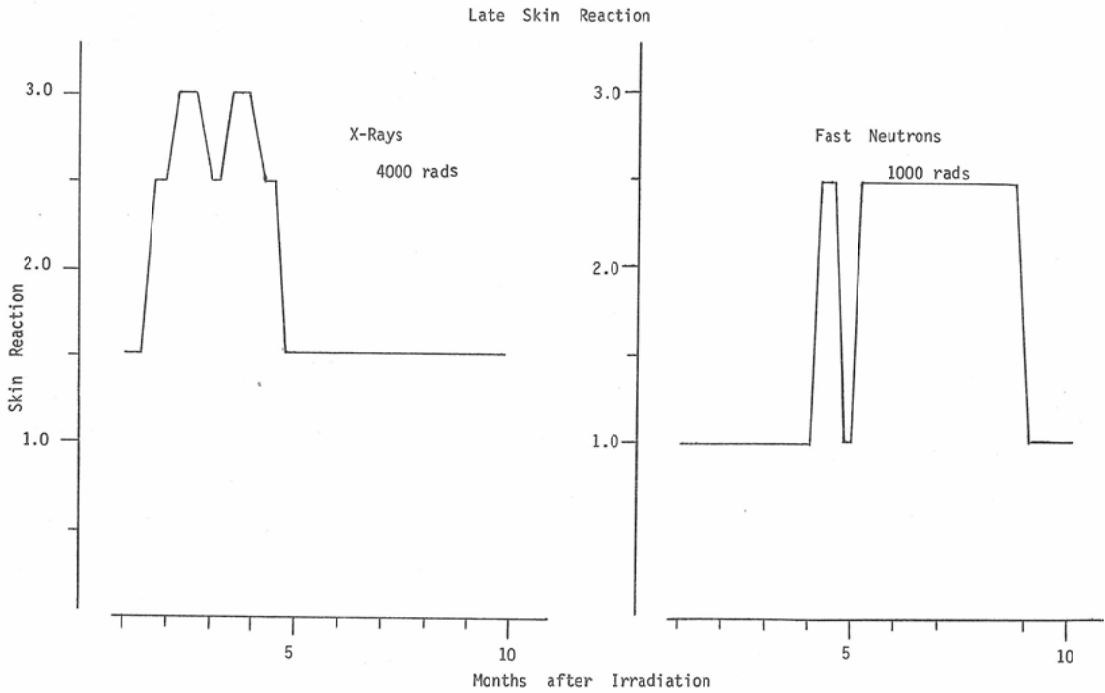


Fig. 10. Late skin reactions versus time after irradiation with fast neutrons or X-rays.

Early reaction の場合と比較して、一般に真皮の組織反応が強く、皮下組織の脂肪変性、線維化が著しく、皮膚全体が肥厚している。上皮は回復の程度に応じて角化の著明な部位、上皮の多層化の著明な部位、皮下組織の露出した部位が認められた。

X線、速中性子線照射群との間に組織所見上大きな差は認められなかつたが、速中性子線照射群の線維化が多少X線群よりも強いようである。

2. 1回照射による晩期皮膚反応のRBE

Late skin reaction の Dose response curve は速中性子線及びX線照射後2ヵ月から10ヵ月に至る間の皮膚反応 score を平均し、その Mean skin reaction score を基礎に作製した。Fig. 11はその Dose response curve であり、これらの曲線から速中性子線のX線に対するRBEを求めると、Mean skin reaction score の0.5, 1.0, 1.5の領域でそれぞれ3.7, 3.8, 4.0となつた (Table 3)。

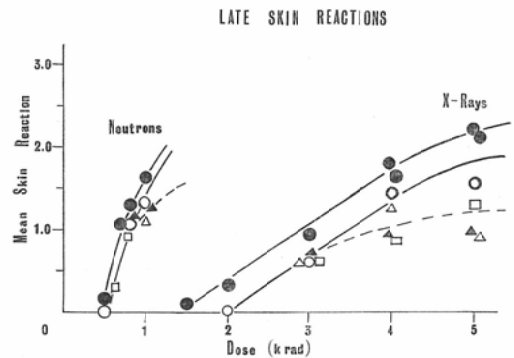


Fig. 11. Dose response curves for late skin reaction obtained after irradiation with single and split doses of X-rays or fast neutrons.

●—single dose, ○—2 f. (1 day),
▲—2 f. (2 days), △—2 f. (3 days),
□—2 f. (5 days).

Late skin reaction による両者の Dose response curve を比較すると、X線照射群における反応は1500rads から出現し、その Dose response curve の傾きは早期反応の場合よりも多少強い。これに

Table 3. RBE and D_2-D_1 at 24 hours for late skin reaction irradiated with X-rays or fast neutrons.

| Skin Reaction | R B E | D_2-D_1 (24hr.) | |
|---------------|-------|-------------------|----------|
| | | X-Rays | Neutrons |
| 0.5 | 3.7 | 575 | 100 |
| 1.0 | 3.8 | 575 | |
| 1.5 | 4.0 | 600 | |

Late Skin Reaction

反して、速中性子線照射群では 500rads から出現した反応の曲線の傾きは、早期反応の場合よりもはるかに急で、これは線量の増加により晩期皮膚反応が急激に増強することを示している。

3. 分割照射実験

分割照射を行なった際の晩期皮膚反応の Dose response curve は Fig. 11に示されたとおりであり、分割間隔を24時間とした場合の D_2-D_1 線量を求めると、X線では約 600rads、速中性子線では 100rads となつた (Table 3). この値は早期皮膚反応の際の回復線量とほぼ等しい。

これに反して、更に分割間隔を延長すると、X線照射群では3000rads を過ぎると皮膚反応は照射間隔が24時間の場合よりもかなり軽減する。この傾向は速中性子線1000rads 分割照射群にも多少みられた。

考 察

放射線による皮膚反応は Fowler J.F.¹²⁾ によると、Fig. 12に示す経過をとるものと考えられる。即ち、皮膚の生理的再生に関与している basal cell がまず与えられた線量に応じて減少する。しかし、はじめの1週間くらいは、肉眼的にはすでに分化の過程にある細胞層に被われて、障害は未だ認められない。

しかし、1週間を過ぎる頃から皮膚の発赤、炎症性の反応が現われ、20日前後には moist desquamation と皮膚反応は最高となり、反面生き残つた basall cell の再生に伴つた組織の修復も進み、1カ月後には治癒に向う。しかし、更に線量が増加すると、basall cell の消失及び dermis の

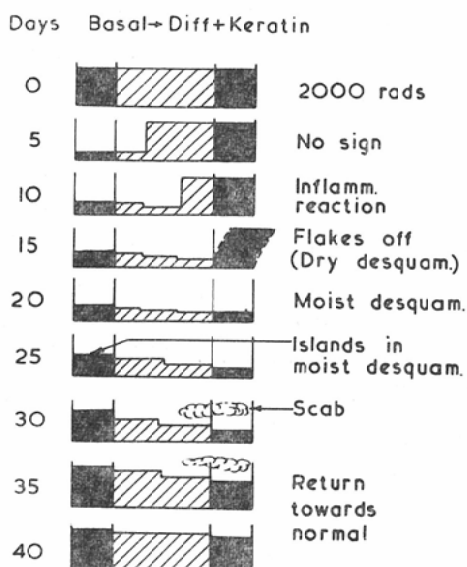


Fig. 12. Model of cell depletion in basal layer after irradiation. (Fowler, J.F.)

変化が重なつて潰瘍を作ることとなる。

ところで von Essen²³⁾ によると、人間の正常な皮膚の turnover time は13日から18日間とも言われ、Yamaguchi T. ら²⁵⁾ のモルモットを用いた実験では basal cell の cycle time は正常な皮膚で 91±12時間であるが、3000rads のβ線照射後20日には、その cycle time は約6倍も早くなり、15±0.4時間となつている。当然のことながら、これは障害の発生に敏感に反応した生命現象としての修復機点によるものと考えられている。

本実験でみられた放射線による皮膚反応を肉眼的皮膚反応と組織所見とで説明すると次のようになる。X線5000rads 照射後に生じた basal cell の障害は細胞の膨化として3日後に明らかに観察され、5日後には basal cell の極端な減少として認められる。丁度皮膚の発赤が肉眼的に明らかな1週間後には dermis の反応が著しく、浮腫状となり、上皮の破壊はより著しく、2週間後には照射野の中央部は潰瘍となつてくる。その反面、10日後頃から照射野の周辺部からはすでに盛んな基底細胞の増殖が開始され、潰瘍面を覆うように周辺から中央へ向つて進み、同時に潰瘍中央部から生

き残った細胞による修復機も進行する。そして、最終的には基底層は2~3重の basal cell によつて構成された厚い上皮となり、肉眼的には治癒状態となる。

これらの放射線皮膚反応を定量評価するために考えられた1つの方法が所謂 Score system である。皮膚反応 score による皮膚障害の判定法は、豚の皮膚について速中性子線とX線の効果を比較した Bewley D.K. ら²⁾の報告にはじめて認められる。その後 Fowler J.F. ら¹⁸⁾, Denekamp J. ら⁹⁾, Hill R.P. ら¹⁰⁾などによるマウスの皮膚を用いた実験、更に Field S.B. ら⁸⁾¹⁰⁾によるラットを用いた実験などの判定基準に多少の変更と改訂が加えられているが、この方法は放射線による皮膚障害の判定にすぐれた実績を示している。

皮膚の反応は basall cell 及び dermis を構成する各々の細胞に対する放射線効果の結果として現われることは組織像の推移により明らかであるが、更に皮膚反応を basal cell の dose response としてとらえた実験がある。

Withers H.R.²⁴⁾が Albino mice(WH/Ht strain)の背部皮膚に軟X線を照射し、潰瘍となつた組織中に生き残った細胞に由来する nodules の数を観察し、統計処理をほどこし、Dose survival curve を求めた結果、in vivo における上皮細胞の D_0 は 135rads (125.8—149.9rads) と記載している。同様に Emery E.W. ら⁷⁾が SAS/TO strain の Albino

mice の上皮細胞の Dose survival curve を Withers の手法を応用して求めると D_0 は 135rads となつて、strain は異なつても上皮細胞の放射線感受性には大差がない。更に、同時に観察した皮膚反応の D_2 - D_1 線量と clone 法のそれとが24時間々隔の2分割照射の場合、それぞれ 525, 570rads と大きな差はなく、それ以上照射間隔をあけても両者の値はよく一致していて、Score system を用いた皮膚反応は上皮細胞の dose response とよく対応することがこの実験によつて実証されたわけである。

皮膚反応は正常組織に対する放射線効果を推定するために、機会ある毎に利用されてきたし、速中性子線とX線の効果を比較するためにも、当然皮膚反応が取り上げられた。すでに述べたように、豚、ラット、マウスなどについて皮膚反応の RBE が求められた。

豚の皮膚は人間の皮膚に色調、構造の点でかなり似ていて、毛嚢、汗腺を有し、皮下脂肪は構成の上で人間に近い。Bewley D.K. ら²⁾によると、豚の皮膚について 8 MeV X 線と比較した場合の速中性子線の RBE は1回照射では 2.5、また17日間に6回の分割照射をした時には RBE は 3.3 となつた。即ち、分割照射をした時には RBE が大きくなることは予想通りで、Stone R.S.²⁰⁾ が経験した正常組織の強い障害は明らかな過大線量に起因するものと考えられる。

Table 4. Table of (RBE)_n for skin response measured at comparable levels of response, equivalent to given X-rays or electron doses.

| Dose of X-rays | RBE of neutrons | | | | Dose of electron | RBE |
|----------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------------|---------------------------|
| | Early damage 7—30 days | Iate damage 6—25weeks | Early damage 8—30 days | Iate damage 2—10months | | Early damage 8—30 days |
| 1500 | 1.70 | 1.38 | 2.1 | 2.9 | 1500 | 2.0 |
| 2000 | 1.52 | 1.60 | 2.4 | 3.5 | 2000 | 1.8 |
| 2500 | 1.67 | 1.79 | 2.4 | 3.8 | 2500 | 2.1 |
| 3000 | 1.87 | 1.58 | 2.5 | 4.0 | 3000 | 2.4 |
| 3500 | 1.97 | — | — | 3.9 | 3500 | 2.8 |
| 4000 | 2.10 | — | | | 4000 | 3.1 |
| | | | | | 4500 | 3.3 |
| | | | | | 5000 | 3.6 |
| Animals | rat (Field, S.B.) | | C ₃ H/He mice | | C ₃ H mice (Hill, R.P.) | |

Table 4は Hill R.P.¹⁶⁾, Field S.B.⁸⁾ により行なわれた C_3H マウス, ラットの早期及び晩期皮膚反応に今回の実験結果を併記したものである。この表で明らかなのは, 早期皮膚反応の RBE は何れの実験をみても線量が増加するにつれて値が大きくなることで, 特に C_3H マウス (Hill), ラットでは3000radsをすぎたからの RBE 値の上昇が著しい。今回の実験では, Generator の dose rate が10rads/min 以下で, 長時間の照射に動物が耐え得なく, 3000rads 以上の RBE の比較はできなかつたが, 線量の上昇に伴う RBE の上昇は明らかに認められる。その理由については2-3の考察がある。

Field S.B.¹⁴⁾ は正常な皮膚においても所謂 hypoxic cell が含まれていて, それが原因となつて, 速中性子線が1500radsを超えると RBE 値が上昇するとしている。Hill R.P.¹⁶⁾ もほぼ同じ意見であつて, 正常な皮膚の中にも hypoxic cell の response に近い状態にある細胞集団のあることは確からしい。その細胞が上皮の何れの細胞を指すかは今のところ, 誰も言及してはいない。何れにしても, 早期皮膚反応の1回照射における RBE はラットを除いて, C_3H マウス, 豚では2.5前後と考えられる。

反面, 速中性子線治療にとつて最も障害と考えられたのが晩期皮膚反応である。しかし, Field S.B. のラットを用いた実験では, 晩期皮膚反応の RBE は早期皮膚反応のそれとほぼ同じ値を示している。また豚を用いた実験においても, 速中性子線に特有な晩期皮膚反応は認められなかつた。しかし, 今回の実験における晩期皮膚反応の RBE は早期反応のそれよりも大きな値を示した。この高い晩期皮膚反応の出現には以下の原因が関与していると考えられる。

- a) 実験に使用した速中性子線の物理的特性
- b) 速中性子線の生物効果の相違

第一番目 (a) の理由として, 実験に用いた速中性子線のエネルギーが問題となる。Field S.B., Bewley D.K. 等が用いた速中性子線は16MeV の deuteron を Beryllium target に衝突させて得られ

た平均エネルギー 7.5MeV の速中性子線であつて, 速中性子線の build-up は ^{137}Cs とほぼ等しい³⁾。事実, Catteral M. ら⁴⁾の報告によると, 速中性子線治療患者について明らかに Skin sparing effect が観察されている。反面, この実験に使用した2MeVの速中性子線には build-up effect はおそらく認められない。von Essen C.F.²³⁾によると epidermis の厚みは0.1~0.6mm, dermis は平均4mmと言われている。速中性子線の build-up の有無により, 皮膚反応の程度にかなりの差が生じることが考えられる。

第2番目 (b) の理由に, 実験に用いた速中性子線の LET の差が挙げられる。即ち, この実験に使用した平均エネルギー2MeV速中性子線の LET は稲田¹⁷⁾の報告によると45.7KeV/ μ であり, Hammersmith Hospital の7.5MeVの速中性子線のそれは20KeV/ μ であつて, 単位長さ当たりの組織に与える放射線のエネルギーは van de Graaff generator から得られた2MeVの速中性子線の方がかなり大きい。

以上2つの理由により, 今回の実験では epidermis 及び dermis の一部に7.5MeV速中性子線の場合よりもかなり多くのエネルギーが与えられ, 従つて dermis の損傷が強く反映する晩期皮膚反応が強くなり, 晩期皮膚反応を主徴とした RBE 値が大きくなる可能性が充分考えられる。

更に, もう1つの原因として, 現在の加速器では dose rate が極端に低いことが考えられる。即ち, 遮蔽のためにより充分なコリメーターの長さをとることが不可能であり, beam の側方漏洩は多少多い(15%程度)。X線及び速中性子線照射を受けた動物の死亡率をみると, X線の場合照射後10カ月での死亡率は約8%, 速中性子線群では約13%となり, 速中性子線照射群の死亡率はX線実験群よりも高い。即ち, 速中性子線の全身状態への影響も晩期皮膚反応の RBE 値を大きくする原因の1つになつている可能性も考えられる。

ところで, 実験に使用した速中性子線の dose rate がX線と比較して, かなり低いことが効果判定の上で問題となる。Hall E.J.¹⁴⁾¹⁵⁾ は HeLa

cell を用いた実験から, dose rate 効果の寄与が大きい領域は γ 線の場合 100rads \sim 1 rads/min であるとし, Chinese hamster cell を用いて, Radium 及び Californium-252 両者の dose rate 効果を比較した結果, dose rate が低くなると RBE 値が大きくなると報告している. 即ち, Radium の γ 線照射による生物効果は dose rate による影響を強く受けるが, Californium-252 による中性子線においてはその影響が少ない. 但し, この実験で採用された dose rate は Radium の場合は 11.7 \sim 52.5 rads/hour, Californium の場合には 1.27 \sim 5.21 rads/hour とかなり低く, 分単位の dose rate における beam radiation とは細胞に対する障害も多少異なると考えられるが, 本質的に速中性子線を含めて, LET の高い放射線においては線量率の変化による影響は X 線, γ 線の場合よりも少ないと考えられる.

Elkind M.M.⁶⁾ がその著書で述べているとおり高 LET 放射線の線量率効果についての今後の基礎実験の発展を期待したい.

しかし, 速中性子線治療を目的とすれば, 早期皮膚反応はもとより, 晩期皮膚反応も可能な限り減少させるべく努力しなければならない.

確かに, 分割照射した時の皮膚の障害は少なくなる. 早期皮膚反応の際の分割照射効果は D_2-D_1 線量で比較すると, 2 日間の間隔をとると, X 線の場合は 980 rads, 速中性子線の場合には 125 rads となる. 同程度の皮膚反応を起すに必要な線量はそれぞれ多くなるが, 速中性子線の場合は分割照射をしても, 分割効果は X 線よりも小さい. 即ち, 速中性子線治療の際には X 線の場合より, より慎重な治療計画が必要になつてくる. 反面, 2 日以上分割間隔を延長しても, 分割照射の効果は早期皮膚反応に関してはそれ程増強しない. 既に, Yamaguchi T.²⁵⁾ の報告にもあつたように, 放射線を受け, 生き残つた細胞は sublethal damage から急速に回復し, 正常細胞よりもはるかに急速に repopulate し, 組織の修復が行なわれ, 従つて第 2 回目の照射の影響に耐えうるだけの repopulation が 48 時間以内にはほぼ完成する. このため分

割間隔を 2 日以上とした場合の肉眼的皮膚反応の程度には大きな差がないものと想像している.

晩期皮膚反応に関する速中性子線の RBE は早期皮膚反応に比較して確かに大きかつた. これらの X 線, 速中性子線の実験を通じて分割間隔を 5 日間とした場合は発現した晩期皮膚反応の程度が低下していた. 即ち, 晩期皮膚反応の発現頻度には大きな差はないとしても, その程度をできる限り低くする意味で, 照射間隔をある程度延長した方が障害を軽減しうると考える.

結 論

速中性子線治療のときに, 最大の関心事は速中性子線による腫瘍の response と共に, 正常組織の障害の問題である.

従来皮膚は放射線による正常組織反応推定の代表的な臓器として取り上げられて来ているが以上の観点から, 速中性子線による皮膚反応を C_3H/He 系マウスについて X 線と比較した.

実験結果から以下に示す結論を得た.

1) 速中性子線による早期皮膚反応の経過は X 線の場合と殆んど等しく, 線量が過大でない限り, 照射 1 週間後から出現しはじめ, 約 1 カ月後に肉眼的に治癒に向う.

2) 早期皮膚反応の RBE は Mean skin reaction score の 1.0, 1.5, 2.0 の領域で, それぞれ 1.9, 2.4, 2.4 となつた.

3) 晩期皮膚反応は照射後 2 \sim 4 カ月以後に出現し, 組織学的には dermis の変化が著明である.

4) 晩期皮膚反応の RBE は Mean skin reaction score の 0.5, 1.0, 1.5 の領域で, それぞれ 3.7, 3.8, 4.0 となり, 速中性子線による皮膚の晩発効果は X 線よりも強い.

5) 等線量 2 分割照射を行ない, 早期皮膚反応の回復線量, D_2-D_1 線量を求めると, X 線の場合は 24 時間, 48 時間後にそれぞれ 500 \sim 600 rads 及び 980 rads となつた. それに反して, 速中性子線では 75 rads, 125 rads となり, X 線よりもかなり低くこの回復線量の少なさが晩発効果に影響するとも考えられる.

6) 晩期皮膚反応による D_2-D_1 線量は24時間々隔の場合、X線では600rads, 速中性子線では100radsとなつた。しかし、分割間隔を5日とした場合の反応が照射間隔の短い場合よりも低いことは、速中性子線による至適治療スケジュールを決定するためにも重要だと考える。

稿を終るにあたり、ご示唆、指導を頂いた日本大学歯学部放射線学教室教授、安藤正一博士に、また直接ご指導、ご校閲を頂いた放医研臨床第2研究室長、恒元博博士に深甚なる謝意を表します。また研究上種々ご助言、ご示唆等を頂いた放医研臨床研究部長、梅垣洋一郎博士、病理第一研究室長、春日孟博士に厚くお礼申し上げます。更に、この研究にご支援を頂いた放医研臨床第2研究室、久津谷譲氏、古川重夫氏、小池幸子氏、技術課、三輪実氏にそれぞれお礼申し上げます。

なお、本論文の要旨は第11回日本歯科放射線学会総会、第32回日本医学放射線学会において発表した。

References

- 1) Bewley, D.K., Field, S.B. and Morgan, R.L.: The response of pig skin to fractionated treatments with fast neutrons and X-rays, *Brit. J. Radiol.*, 40: 1967, 765—770.
- 2) Bewley, D.K., Fowler, J.F., Morgan, R.L., Silvester, A., Turner, B.A. and Thomlinson, R.H.: Experiments on the skin of pigs with fast neutrons and 8 MV X-rays, including some effects of dose fractionation, *Brit. J. Radiol.*, 36: 1963, 107—115.
- 3) Bewley, D.K.: Fast neutron beam for therapy, *Current topics in radiation research*, North-Holland Publishing company, Amsterdam, 1970.
- 4) Catteral, M., Rogers, C., Thomlinson, R.H. and Field, S.B.: An investigation into the clinical effects of fast neutrons, Method and early observation, *Brit. J. Radiol.*, 44: 1971, 603—611.
- 5) Denekamp, J., Fowler, J.F., Kragt, K., Parnell, C.J. and Field, S.B.: Recovery and repopulation in mouse skin after irradiation with Cyclotron neutrons as compared with 250-Kv X-rays or 15-MeV electrons, *Rad. Research*, 29: 1966, 71—84.
- 6) Elkind, M.M. and Whitmore, G.F.: *The radiobiology of cultured mammalian cells*, Gordon and Breach, New York, 1967, 285.
- 7) Emery, E.W., Denekamp, J. and Ball, M.M.: Survival of mouse skin epithelial cells following single and divided doses of X-rays, *Rad. Research*, 41: 1970, 450—466.
- 8) Field, S.B., Jones, T. and Thomlinson, R.H.: The relative effects of fast neutrons and X-rays on tumour and normal tissue in rat, 1. Single doses, *Brit. J. Radiol.*, 40: 1967, 834—842.
- 9) Field, S.B.: The relative biological effectiveness of fast neutrons for mammalian tissues, *Radiology*, 93: 1969, 915—920.
- 10) Field, S.B., Jones, T. and Thomlinson, R.H.: The relative effects of fast neutrons and X-rays on tumor and normal tissue in the rat, Part 2. Fractionation: recovery and reoxygenation, *Brit. J. Radiol.*, 41: 1968, 597—607.
- 11) Field, S.B. and Hornsey, S.: RBE values for Cyclotron neutrons for effects on normal tissues and tumours as a function of dose and dose fractionation, *Europ. J. Cancer*, 7: 1971, 161—169.
- 12) Fowler, J.F.: Effects of fractionated irradiation on the skin of pigs and other animals and on tumors in rat. The proceeding of a symposium on dose rate in mammalian radiation, April, 29-May, 1, 1968, Oak Ridge, Tennessee.
- 13) Fowler, J.F., Kragt, K., Ellis, R.E., Lindop, P.J. and Berry, R.J.: The effects of divided doses of 15 MeV electrons on the skin response of mice, *Int. J. Biol.*, 9: 1965, 241—252.
- 14) Hall, E.J., Rossi, H.H. and Roizin, L.A.: Low-dose-rate irradiation of mammalian cells with radium and californium 252, *Radiology*, 99: 1971, 445—451.
- 15) Hall, E.J.: Radiation dose-rate: a factor of importance in radiobiology and radiotherapy, *Brit. J. Radiol.*, 45: 1972, 81—97.
- 16) Hill, R.P., Cheshir, P.J. and Lindop, J.: A comparison of the response of tumor and normal tissue in the mouse exposed to single doses of fast neutrons or electrons, *Brit. J. Radiol.*, 43: 1970, 894—897.
- 17) Inada, T., Hiraoka, T., Matsuzawa, H. and Ohomachi, Y.: LET distribution and RBE of Be (d,n) neutron, *Nippon Acta Radiologica*, 29: 1969, 513—519.
- 18) Matsuzawa, H., Inada, T., Hiraoka, T., Habu, T. and Kawashima, K.: Sensitivity of cavity ionization chamber for fast neutrons and γ -rays, *Nippon Acta Radiologica*, 29: 1969, 1030—1037.
- 19) Recommendation of the International Com-

- mission on Radiological Units and Measurements: Physical aspects of irradiation (ICRU Report 10b).
- 20) Stone, R.S.: Neutron therapy and specific ionization, *Am. J. Rentgenol.*, 59: 1948, 771—785.
 - 21) Symposium given at the Annual Congress of the British Institute of Radiology, April 27, 1962: Pre-therapeutic experiments with the fast neutron beam from the Medical Research Council Cyclotron, *Brit. J. Radiol.*, 36: 1963, 77—120.
 - 22) van den Brenk: Relation of dose-fractionation of X-rays and its spacing in time to skin damage, *Am. J. Radiology*, 97: 1966, 1023—1031.
 - 23) von Essen, C.F.: Radiation tolerance of the skin, *Acta Radiologica, Therapy Physics Biology*, 8: 1969, 311—330.
 - 24) Withers, H.R.: The dose-survival relationship for irradiation of epithelial cells of mouse skin, *Brit. J. Radiol.*, 40: 1967, 187—194.
 - 25) Yamaguchi, T. and Tabachnick, J.: Cell kinetics of epidermal repopulation and persistent hyperplasia in locally β -irradiated guinea pig skin, *Rad. Research*, 50: 1972, 158—180.
-