

Title	放射線脊髄症の分析-脊髄耐用線量の時間-線量関係-
Author(s)	兼平, 千裕
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1987, 47(4), p. 606-620
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17918
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

放射線脊髄症の分析

—脊髄耐容線量の時間—線量関係—

東京慈恵会医科大学放射線医学教室（主任：望月幸夫教授）

兼 平 千 裕

（昭和62年1月22日受付特別掲載）

（昭和62年2月23日日最終原稿受付）

Analysis of Permanent Radiation Myelopathies —Time-dose Relationship of the Spinal Cord Tolerance—

Chihiro Kanehira

Department of Radiology, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

Research Code No. : 620

Key Words : Radiation myelopathy, Tolerance dose, Spinal cord,
Linear-quadratic model, Late radiation injury

By using the linear-quadratic survival model, " $Sr = e^{-(\alpha d + \beta d^2)}$ ", the relationship between the isoeffect total dose for late effects and the dose per fraction can be expressed as $D = D_{\infty} / (1 + d/\alpha/\beta)$, where D is the total dose, d is the dose per fraction, and D_{∞} is the extrapolated total dose for an infinite number of very small fractions.

The time-dose relationship for the spinal cord tolerance was analyzed in one hundred and sixteen cases of permanent radiation myelopathy (107 cases in the literature and 9 of our cases).

The value of α/β for the spinal cord was 1.9 Gy.

The value of D_{∞} for the tolerance was 99 Gy for small field (<10cm in length), and 92 Gy for large field (≥ 10 cm in length).

Therefore, the tolerance dose of the spinal cord was expressed as $D = 99 / (1 + d/1.9)$ for small field and $D = 92 / (1 + d/1.9)$ for large field. Distributions of the latent periods were apparently biphasic with the two peaks at 10—12 months and 18—26 months after completion of therapy. The median latent period was about 20 months.

No correlation was found between the latent periods and the equivalent dose (D_{∞}).

1. 緒 言

放射線脊髄症は1941年 Ahlbom¹⁾が初めて報告して以来、今日まで400例以上の報告^{2)~27)}をみる。Lhermitte 徴候で代表される一過性のものを除けば、いずれも一旦発症すると有効な治療がなく、症状も進行性かつ重篤なことから放射線晩発障害の中でも特に容認できない障害の一つと言える。放射線治療医が脊髄線量に充分注意を払うようになった最近では、一回線量が2Gy 前後、週5回法という conventional な照射方法での過線

量による障害は少なくなったが、代りに一回線量の大きい少分割照射法による症例^{14)19)~21)}が目につく。

脳・脊髄などの中枢神経組織に Ellis³⁶⁾の NSD を適用すると分割回数が少ない、即ち一回線量が大きい際に危険であることはよく知られた事実であり、脊髄耐容線量についても独自の時間—線量関係式が要求される²⁸⁾。最近になって NSD 式の N と T のべき乗項を中枢神経組織に適した値に置き換えた関係式も提唱されている²⁹⁾³⁰⁾。本稿の目

的は多くの放射線脊髄症症例を分析検討し、脊髄耐容線量の時間一線量関係を求めることである。

2. 対 象

慈恵医大病院および関連病院放射線科において経験した永久型の放射線脊髄症は9例である。7例が頸髄、2例が胸髄の障害であった。各症例の脊髄線量、分割回数、治療期間、治療終了後より発症までの潜伏期間、症状をTable 1に示した。

報告例は400例以上にのぼるが、脊髄耐容線量の時間一線量関係を求めるための分析症例としては、時間的線量配分以外の因子を可能な限り除外するために、次の条件を満たす症例に限定した。

- (1) 頸髄、胸髄の永久型の放射線脊髄症
- (2) 総線量(脊髄線量)、分割回数、治療期間の

記載されている症例

(3) 照射野の縦径、少なくとも10cm以上か、未満か記載されている症例

(4) 初回放射線治療例

(5) 常圧X線治療例、高圧酸素下治療例、速中性子線治療例は除く

(6) 小児症例は除く

以上の条件を満たす症例は107例^{(5)~(18)}であり、各症例の内訳をTable 2に示した。

3. 方法および結果

1) 潜伏期間

自験例では1年以内が1例、1~2年が4例、2~3年が3例、3年以上が1例であった。自験例9例と潜伏期間の判明している報告例(永久型)

Table 1 Permanent radiation myelopathy — our cases

Cord level	Field	Age	Sex	Cord dose(Gy)	Fractions	Treatment time(days)	Latent periods (months)	symptom	NSD	D∞
1. C	S	48	F	39.08	12	16	12	B-S	1586	106
2. C	S	49	F	47.65	14	20	27	B-S	1819	132
3. C	S	52	F	38.66	12	23	30	B-S	1508	104
4. C	S	37	F	47.63	14	24	18	Paresis	1782	133
5. C	S	51	F	41.80	12	16	46	B-S	1697	118
6. C	S	42	F	38.31	11	15	26	B-S	1600	108
7. T	S	47	M	51.79	19	21	22	B-S	1827	126
8. C	L	45	F	73.53	43	106	6	B-S	1785	140
9. T	L	50	M	48.40	22	36	21	Paresis	1561	104

C : cervical cord S : small field(<10cm) B-S : Brown-Séquard syndrome
T : thoracic cord L : large field(≥10cm)

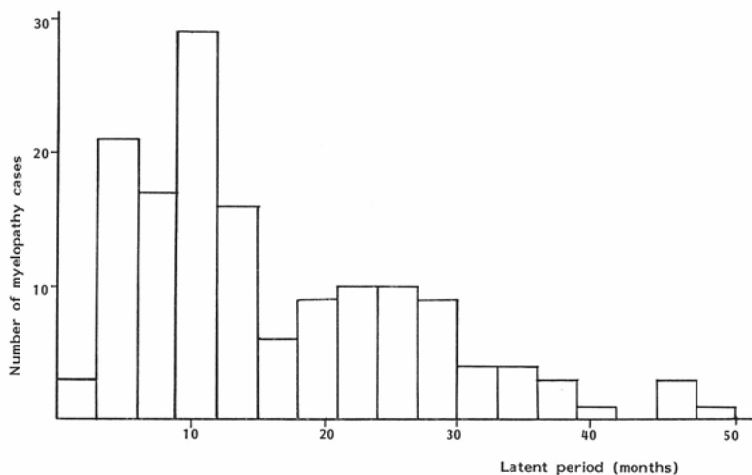


Fig. 1 Distribution of latent periods of radiation myelopathy cases.

Table 2 Permanent radiation myelopathy — Literature

Ref.	Author	Cord level	Field	Age.	Sex	Cord dose(Gy)	Number of fractions	Treatment time(days)	Latent periods (months)	Symptom	NSD	D ₀₀
5)	Atkins	C	S			52.00	26	32	7	Paraplegia	1625	107
		T	S			19.00	2	7	10		1299	114
		T	S			19.00	2	7	29	Paraplegia	1299	114
		T	S			19.00	2	7	19	Paraplegia	1299	114
		T	S			19.00	2	7	15	Paraplegia	1299	114
		T	S			34.80	10	21	9	Paraplegia	1433	99
		T	S			38.00	12	26	21	Paraplegia	1463	101
		T	S			40.00	12	25	12	Paresthesia	1546	110
		T	L			29.60	3	14	15		1701	183
		T	L	50	M	45.50	15	35	6	Pare & hypesth	1607	118
6)	Abbatucci	C	S			59.40	18	46			1948	163
		C	S			54.00	18	42			1789	139
		C	S			54.00	18	42			1789	139
		C	S			54.00	18	48			1763	139
		C	S			51.10	18	42			1693	126
		C	S			60.00	8	44			1977	165
		T	L			54.00	18	42			1789	139
		T	L			54.00	18	46			1771	139
		T	L			54.00	18	44			1779	139
		T	L			54.00	18	42			1789	139
7)	Dynes	C	S			60.00	35	51			1659	114
8)	津屋	C	S	32	M	60.00	30	40	14	Paraplegia	1768	132
		C	S	51	M	41.00	15	29	14	B-S	1478	100
		C	S	58	M	74.00	37	50	26	B-S	2023	152
		C	S	74	F	82.00	41	58	50	Paraplegia	2152	168
		C	S	21	M	76.00	27	37	19	B-S	2316	188
		C	S	61	M	92.00	44	62	22	Paresis	2356	193
		C	S	56	F	56.00	39	64	6	B-S	1471	98
		C	S	40	F	62.00	35	46	8	Paresis	1733	120
		C	S	35	F	90.00	47	69	38	Pare & hypesth	2242	180
		C	S	46	F	70.00	46	68	2	Hypesthesia	1756	126
		T	S	54	F	60.00	24	44	4	B-S	1846	139
		T	S	69	M	50.00	26	40	29	B-S	1525	101
		T	S	43	M	94.00	61	74	36	Hypesthesia	2183	170
		C	L	43	M	56.50	24	56	24	Paraplegia	1692	126
		C	L	51	M	60.00	20	45	20	Paraplegia	1923	154
		C	L	29	M	40.00	20	45	26	Tetraplegia	1282	82
		C	S	51	M	65.00	34	46	29	Paresis	1830	130
		C	L	51	M	85.00	49	68	27	Paresis	2100	162
		C	L	55	M	82.00	54	65	15	Hypesthesia	1989	148
		C	L	51	M	67.50	28	65	33	Paraplegia	1916	153
		C	L	60	M	39.00	20	28	4	Pare & hypesth	1317	79
		C	L	51	M	30.60	17	29	38	Hypesthesia	1070	60
		C	L	28	M	76.00	40	50	12	Tetraplegia	2039	152
		C	L	34	F	50.00	23	32	8	Paraplegia	1609	107
		C	L	67	M	66.50	34	64	2	Lhermitte's	1805	135
		C	L	60	F	58.00	28	32	10	B-S	1796	123
		T	L	50	M	52.00	27	39	36	B-S	1576	105
		T	L	67	M	110.00	57	71	18	B-S	2608	222
T	L	65	F	56.00	32	50	33	B-S	1585	108		
T	L	32	F	95.00	30	75	11	B-S	2616	254		
T	L	18	F	51.00	18	43	15	B-S	1685	127		
T	L	53	F	66.50	35	44	10	Paraplegia	1868	133		
T	L	31	M	66.00	23	69	6	Paraplegia	1952	166		

9) Reinhold	T	S		63.54	18	42	29	2105	182
	T	S		57.82	19	48	13	1863	150
	T	S		68.84	29	43	6	2031	155
	T	L		65.15	30	43	10	1904	140
	T	L		62.82	29	44	18	1846	134
	T	L		69.12	28	42	39	2059	159
	T	L		61.74	27	37	22	1882	136
	T	L		53.42	26	37	30	1643	111
	T	L		61.86	25	35	26	1932	142
	T	L		61.61	24	33	13	1956	145
	T	L		67.27	23	64	8	2005	171
	T	L		69.53	22	56	12	2127	185
	T	L		56.09	20	26	10	1910	139
	T	L		64.53	18	40	29	2151	186
	T	L		65.62	30	40	10	1930	141
	T	L		66.33	31	43	48	1923	141
	T	L		68.95	30	47	13	1999	152
	T	L		70.91	30	46	22	2055	159
	T	L		73.94	29	41	6	2188	173
10) Palmer	C	L	63 M	41.70	16	29	24	B-S	1480 99
	C	L	77 M	55.10	44	59	48	Pare & hypesth	1419 91
	C	L	63 F	30.40	8	10	4	Paresthesia	1433 91
	T	L	43 F	40.90	8	51	13	Paraplegia	1611 151
	T	L	48 M	42.50	14	30	7	Pare & hypesth	1552 111
	T	L	70 F	37.40	10	26	6	Paraplegia	1504 111
11) Coy	T	L		42.00	8	29			1757 158
12) 長瀬	T	L		50.00	32	50	26	B-S	1415 91
13) Locksmith	T	L	46 F	38.70	15	21	21	B-S	1455 91
	T	L	50 M	38.90	15	18	16	B-S	1478 92
	T	L	61 M	48.50	19	27	35	Paraplegia	1665 113
	T	L	52 M	39.50	16	21	14	B-S	1453 91
	T	L	40 M	40.70	16	21	12	B-S	1497 95
	T	L	41 F	43.70	13	23	12	B-S	1672 121
	T	L	47 M	49.77	20	29	7		1674 115
14) Dische	T	L	66 M	34.52	6	18	34		1634 139
	T	L	75 M	33.73	6	18	18		1597 133
	T	L	56 M	33.75	6	18	25		1597 134
	T	L	67 M	35.26	6	20	22		1650 144
	T	L	63 M	34.27	6	22	10		1587 137
	T	L	59 F	34.53	6	18	9		1634 139
	T	L	67 M	34.50	6	22	14		1597 139
	T	L	70 M	34.26	6	22	8		1586 137
	T	L	78 F	33.00	6	23	11	Incomplete T.	1520 129
15) Phillips	T	L	54 M	43.50	6	24	13	Paraplegia	1995 209
	T	L	35 M	70.00	26	61	10	Paraplegia	2037 169
	T	L	50 F	50.00	23	33	14	Paresis	1604 107
16) Sanyal	T	L	70 F	45.00	20	37	6	Paresis	1474 98
	T	L	50 M	60.00	24	32	64	B-S	1911 139
17) Glanzmann	T	L	53	61.50	36	51	4	Paraplegia	1688 117
	T	L	59	62.40	37	42	6	Paresthesia	1739 118
	T	L	35	53.50	31	35	12	Incomplete T.	1587 102
18) Lambert	T	L	63 M	56.00	27	59	15	Paraparesis	1621 117
	T	L	38 M	53.00	30	43	25	Paraparesis	1549 102

C : cervical cord S : small field(<10cm) B-S : Brown-Séquard Syndrome
 T : thoracic cord L : large field(≥10cm) Pare & hypesth : Paresis & hypesthesia
 T : Transverse syndrome

138例を併せた147例について、3カ月の観察期間毎の発生度数をみたものが Fig. 1で、潜伏期間が1年以内の症例が圧倒的に多い。しかしながら照射を受けた患者の生存期間が短いことを考えると、長潜伏期の症例は症状が発現する前に腫瘍死するため障害例として認知していない可能性が高い。即ち全症例を含めると実際の分布よりも長潜伏期の割合が少ない。対象を生存期間がある程度以上長い症例に限定すれば、より実際に近い分布が得られる³¹⁾。照射終了後よりの観察期間が記載され、かつ生存期間が2年以上の症例78例で3カ月の観察期間毎の発生度数と累積発生率をみたものが Fig. 2である。照射終了後、10~12カ月と18~26カ月に2つのピークがある。障害例の半数が発症する時期は治療後、約20カ月であった。

2) 症状

Reagan²³⁾によれば4型に分類される。

a) 数カ月程度の比較的短い潜伏期で発症する一過性の感覚障害(Lhermitte 徴候)を呈する脊髄障害

b) 上下肢の下位運動ニューロンの障害

c) 急激な経過で対麻痺、四肢麻痺などの脊髄横断症状を呈する脊髄障害

d) 慢性進行型の脊髄障害

b), c)は比較的稀で、永久型ではd)の頻度が高いといわれる。自験例では9例中8例がd)に属するもので、下肢の温覚障害を初発症状としたBrown-Séquard 症候を呈した。1例は発症後3週

程度で対麻痺に進展し、c)に属するものと考えられた。報告例も多くは徐々に始まる温覚、知覚障害、下肢の筋力低下、次いで錐体路障害をきたすとともに膀胱直腸障害が加わり、数カ月から数年かかって横断症状に近づく慢性進行型であった。但し不完全横断症状で停止する症例も少なかった。

3) 線量

116例中44例は総線量が60Gy以上であった。一方 conventional な照射方法では安全と考えられている線量50Gy以下での障害例は44例あった。これらの症例の一回線量は5Gy以上が17例、2.5~5Gyが21例で、総線量50Gy以下の障害例44例中38例(86%)において一回線量が2.5Gy以上であった。自験例では9例中6例は総線量としては38~48Gyと高くないが、一回線量が3.2~3.5Gyと大きい症例であり、また、1例では一回線量は1.7Gyと大きくないものの総線量が73Gyと高い症例であった。Fig. 3, 4は障害例の総線量を照射時間、分割回数に対してlog-log plotしたものである。参考として安全と考え得る45Gy/25fr/5WおよびBodenの非障害例²⁾もplotした。線量—照射期間plotでは障害例と非障害例は分離し得ない。

4) 脊髄耐容線量

放射線晩発効果における一回線量の大きさと等価線量の関係は以下の仮定から導かれる³²⁾⁻³⁴⁾。

① 生物学的効果Eは linear-quadratic model

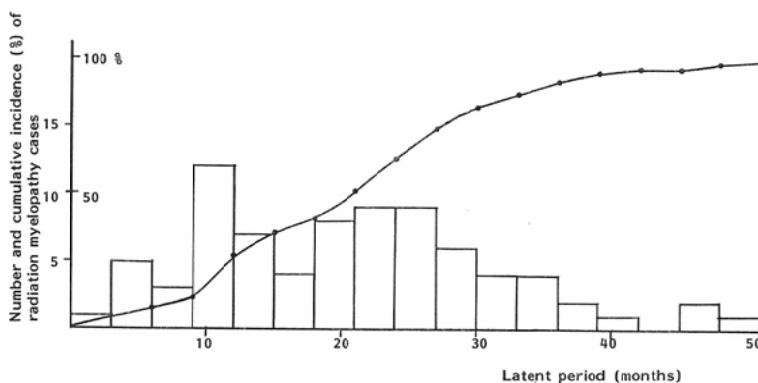


Fig. 2 Distribution and cumulative incidence of latent periods of radiation myelopathy cases who survived at least 24 months after completion of therapy. The median latent period was about 20 months.

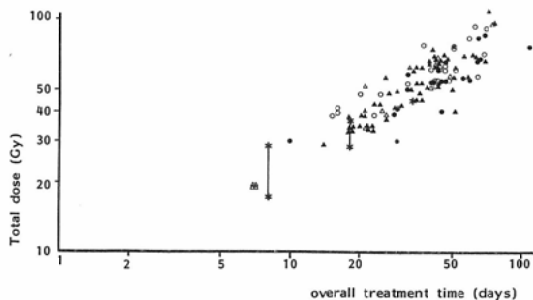


Fig. 3 Log-log plot of total dose against overall treatment time. ○ cervical, small field, △ thoracic, small field, ● cervical, large field, ▲ thoracic, large field, * without myelopathy

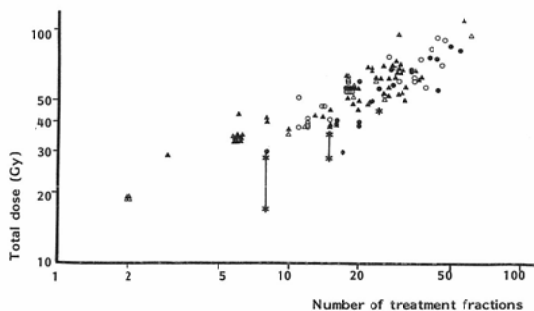


Fig. 4 Log-log plot of total dose against number of treatment fractions. ○ cervical, small field, △ thoracic, small field, ● cervical, large field, ▲ thoracic, large field, * without myelopathy

$Sr = e^{-(\alpha d + \beta d^2)}$ で表わせる標的細胞集団の細胞生存率の対数 ($-\log e Sr$) で決定される。

② 照射期間中、線量-細胞生存率関係は一定である。

③ 次回の照射までに sublethal injury からの回復は完全である。

④ 照射期間中の proliferation は無視できる。

以上の仮定のもとに一回線量 d を n 回照射 (総線量 D) した場合、生物学的効果 E は、

$$\begin{aligned} E &= -n \log e Sr \\ &= n(\alpha d + \beta d^2) = nd(\alpha + \beta d) \\ &= D(\alpha + \beta d) \dots\dots\dots (1) \end{aligned}$$

ここで $d=0$, 即ち一回線量を無限に小さくした場合の外挿線量を D_∞ とすると、生物学的効果 E は αD_∞ と表わせるから、

$$D = \frac{\alpha D_\infty}{\alpha + \beta d} = \frac{D_\infty}{1 + d/\frac{\alpha}{\beta}} \dots\dots\dots (2)$$

式 (1) を変形すると、

$$1/D = \alpha/E + \beta/E d \dots\dots\dots (3)$$

式 (3) より総線量の逆数と一回線量は直線関係にある。そこで脊髓組織の α/β , 耐容線量に相当する D_∞ を求めるために放射線脊髓症例の総線量の逆数を一回線量に対して plot し障害が発現する最小の生物学的効果に対応する直線を引け

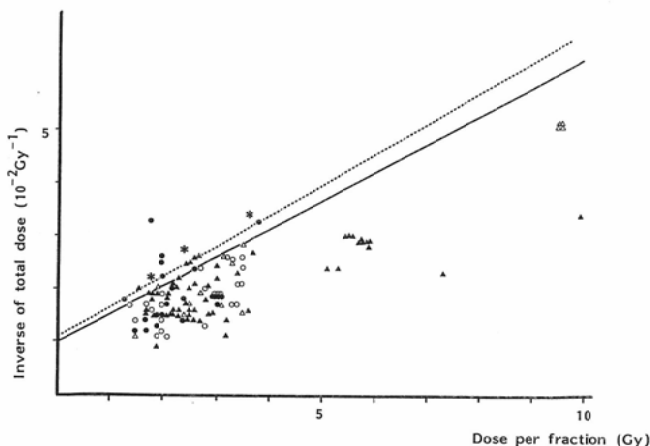


Fig. 5 Plot of reciprocal total dose against dose per fraction. Lines represent the isoeffect curves for the spinal cord tolerance. (— small field, --- large field). The ratio of intercept to slope of the isoeffect curve gives an estimate of α/β . The reciprocal of the intercept is a measure of D_∞ . ○ cervical, small field, △ thoracic, small field, ● cervical, large field, ▲ thoracic, large field, * without myelopathy

ば、直線の切片を係数で除したものが求める α/β であり、切片の逆数が D_{∞} である。直線は小照射野群(縦径が10cm未満)、大照射野群(縦径10cm以上)別に求めた。先ず各々の群で総線量の逆数の最大症例2例を直線で結ぶ。次に両群で α/β は同値であると仮定し、両群の α/β が同値(小数点一けた)で、かつ相関係数が最大になるよう、近接する症例を含めて改めて最小2乗法により直線を求めた。一回線量が記載されていない症例では総線量を分割回数で除したものを一回線量とした。尚、大照射野群においては Hypesthesia のみの1例(30Gy/17fr)、および系統照射した悪性リンパ腫2例(39Gy/20fr, 40Gy/20fr)は直線を求めるための症例より除外した。

小照射野群、大照射野群、各々の求める直線を Fig. 5に示した。直線のパラメータ、 α/β および D_{∞} の平均値、95%信頼限界は次の通りであった。

小照射野群 (5例) $R=0.997$

$$\alpha/\beta = 1.93 \pm 0.42$$

$$D_{\infty} = 99 \pm 15$$

大照射野群 (8例) $R=0.996$

$$\alpha/\beta = 1.90 \pm 0.32$$

$$D_{\infty} = 92 \pm 11$$

α/β は1.9Gyとなり、 D_{∞} は小照射野群では大照射野群より大きい値であった。

以上より脊髄耐容線量の一回国線量—等価線量関係は以下の如く表わせた。

$$\text{小照射野 } D = 99 / (1 + \frac{d}{1.9})$$

$$\text{大照射野 } D = 92 / (1 + \frac{d}{1.9})$$

$D_{\infty} = D(1 + \frac{d}{1.9})$ より各症例の D_{∞} を計算し、NSD (ret) とともに Table 1, 2に付記した。

自験例9例での D_{∞} は100~110Gyが4例、110~120Gyが1例、120~130Gyが1例、130~140Gyが3例であった。

Fig. 5の直線を線量—分割回数の log-log 座標に描くと Fig. 6に示す如く分割回数が増加するにつれて傾き、即ち分割因子指数(Nのべき乗)が減少してゆく曲線となるが、この曲線の傾きは平均で、2~6fr で0.48、6~15fr で0.42、15~42fr

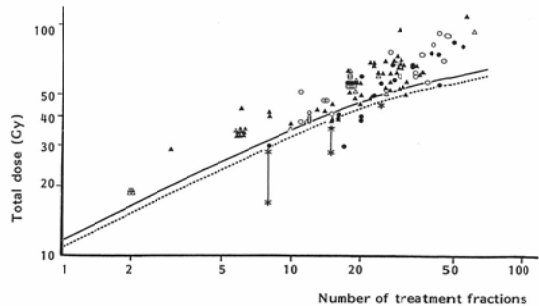


Fig. 6 Log-log plot of total dose against number of treatment fractions. Lines represent the iso-effect curves for the spinal cord tolerance. (— small field, --- large field). The upward iso-effect curves gradually slow down as the number of treatment fractions increases. ○ cervical, small field, △ thoracic, small field, ● cervical, large field, ▲ thoracic, large field, * without myelopathy

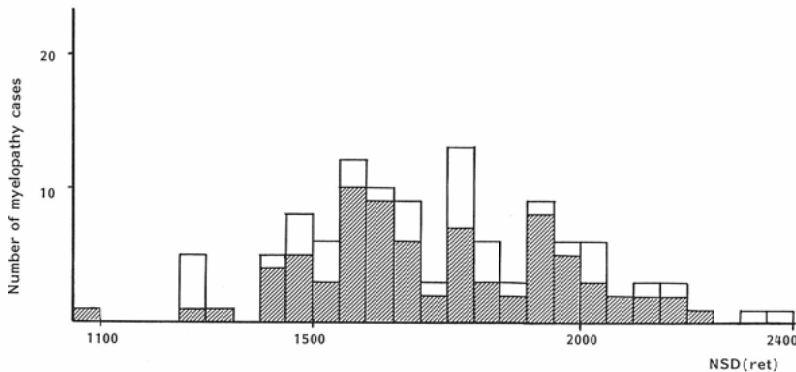


Fig. 7 Number of myelopathy cases at various ret doses.

□ small field, ■ large field

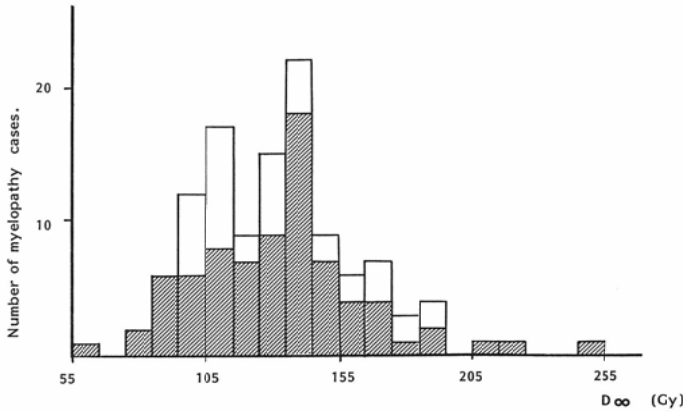


Fig. 8 Number of myelopathy cases at various D_∞ doses.
 □ small field, ■ large field

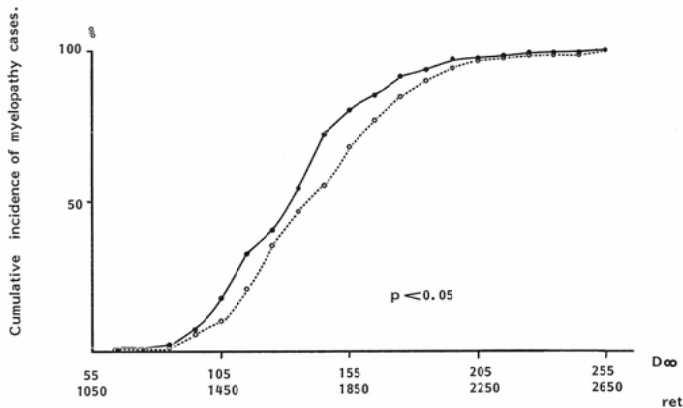


Fig. 9 Cumulative incidence of myelopathy cases at various ret and D_∞ doses.
 ●—● at D_∞ doses, ○---○ at ret doses

で0.31であった。各 NSD (ret), D_∞ (Gy) における障害の発症度数分布を Fig. 7, 8に示した。各 ret, D_∞ における照射例数(分母)が不明で Probit 分析が不可能であるため、ret と D_∞を横軸にとった累積度数分布を比較した (Fig. 9)。Kormogorov-Smirnov 検定では D_∞を横軸にとった分布曲線が有意 (p<0.05) に急峻であった。

5) D_∞と潜伏期間

生存期間が2年以上の症例78例のうち、D_∞が算出できた55症例について、D_∞と潜伏期間の関係をみた。また D_∞が80~200Gy の範囲で各々20Gy 間隔の症例につき、潜伏期間の平均値を plot した (Fig. 10)。D_∞の大きさと潜伏期間の長さの間には相関関係は認められなかった。即ち D_∞が大き

くなるにつれて潜伏期間が短くなる傾向はなかった。

6) D_∞と症状

Hypesthesia, Paresthesia などの知覚障害、あるいは Brown-Séquad 症候を呈する不完全横断症状と Paraplegia, Quadraplegia などの完全横断症状に分けて D_∞の分布をみた (Fig. 11)。D_∞の平均値は不完全横断症状で122.7Gy, 完全横断症状で133.0Gy であり、後者の方が大きい統計学的には有意差はなかった。しかしながら D_∞が105 Gy 以下の症例22例のうち、20例は不完全横断症状で、完全横断症状を呈した症例は2例のみであった。

7) D_∞と年齢

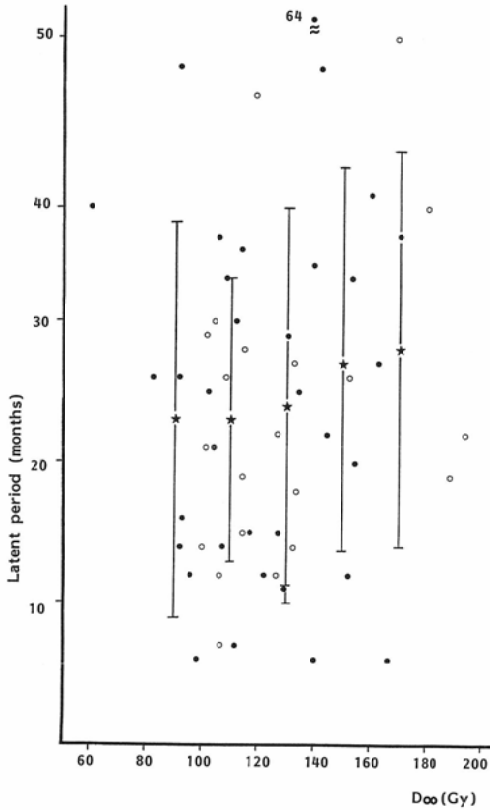


Fig. 10 Latent periods and equivalent dose (D_{∞}).
 ○ small field, ● large field, ★ average latent period, |—| one standard deviation

年代別による D_{∞} の分布を Fig. 12 に示した。年代により D_{∞} の分布に差は認められなかった。

4. 考 案

Rubin & Casarett³⁵⁾によれば、照射後5年までに脊髄障害の発生率が5%以内である線量は照射容積が小さい場合、50Gyとされている。但し、これはあくまで一回線量が2Gy前後、週5回法という conventional な照射方法での耐容線量である。時間—線量関係については、古くは Boden²⁾, Pallis³⁾, Maier⁴⁾が耐容線量を照射期間との関係で論じたが、1969年、Ellis³⁶⁾が NSD の概念を発表して以来、脊髄の耐容線量についても NSD で論じられるようになった。本邦では、1975年、津屋⁸⁾が全国のアンケート調査をもとにした解析で、脊髄耐容線量を大照射野では1,200ret、小照射野では1,400retであるとしている。その後、一回線量

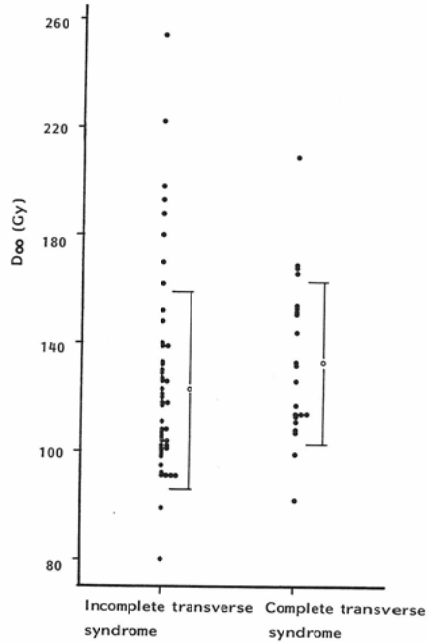


Fig. 11 Symptom and equivalent dose (D_{∞}). ○ average D_{∞} , |—| one standard deviation

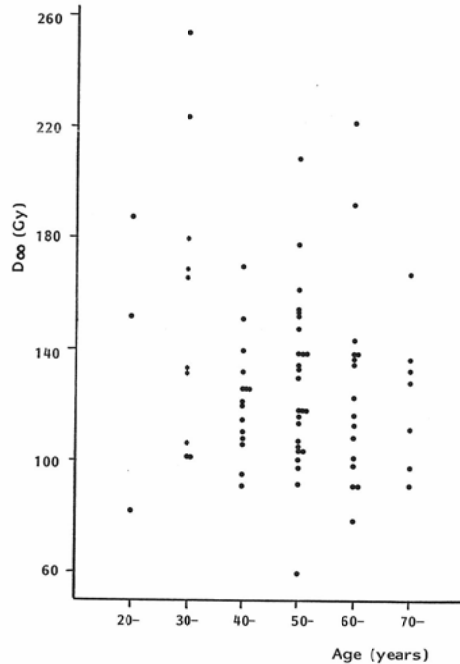


Fig. 12 Age and equivalent dose (D_{∞}).

を大きくした際、正常組織の晩発効果が Ellis の NSD で予想した以上に強く出現することが、種々の正常組織で報告され^{37)~40)}、特に脳、脊髄な

どの中中枢神経組織にはNSDの適応が危険であることが示唆された。これは一つには分割因子指数(Nのべき乗)が急性効果に比べて晩発効果では大きいこと、さらには晩発効果の中でも脳、脊髄などの中枢神経組織の分割因子指数は皮膚などと比べて大きいことによる²⁸⁾。脊髄の分割因子指数としては、ラット脊髄の実験で0.40(White)⁴¹⁾, 0.42(van der Kogel)⁴²⁾, 0.44(Masuda)⁴³⁾, 臨床データの解析で0.42(Cohen)⁴⁴⁾, 0.43(Wigg)⁴⁵⁾などが報告されている。これらの値は等価線量曲線が線量一分割回数のlog-log座標で直線になるものとして得られたものである。Shelineら³⁰⁾は中枢神経組織にはneuret(neuret=DN^{-0.44}T^{-0.06})が適すると提唱している。

一方, linear-quadratic model, $Sr = e^{-(\alpha d + \beta d^2)}$ より導かれた一回線量—等価線量関係,

linear-quadratic formula (以下LQ式)においては、その線量—細胞生存率関係より、総線量の逆数と一回線量が直線関係にあり、線量—分割回数のlog-log座標では分割回数が増加するにつれて傾き、即ち分割因子指数が減少してゆく曲線となる。ところで皮膚、あるいは肺の晩発効果においては、以前より分割回数が増加すると分割因子指数が減少することが知られている。たとえばFieldら⁴⁶⁾のマウス肺の実験では1~8frでN^{0.39}, 8~30frでN^{0.25}であったという。一方、脊髄におい

ては少なくとも60frまでは皮膚、肺のような傾きの減少はみられないとのHornseyら⁴⁷⁾の報告がある。しかしながら、氏らの実験データには α/β が4.5GyであるLQ式でも充分fitする(Fig. 13)。LQ modelは以前より増殖能力をもつ細胞の生存率を表わすために適用されてきたが⁴⁸⁾、細胞の生存率の減少度合が組織の機能低下度を決定すると考えれば、LQ modelは組織における放射線効果も表現し得る。今回の分析で、障害例に対してNSD(ret)とD₀(Gy)を横軸にとった累積度数分布を比較したところ、D₀を横軸にとった曲線が有意に急峻であった。累積度数曲線は傾きが急峻なほど、障害発生の域値を決定しやすい。NとTのべき乗項を脊髄に適した値に置き換えたNSD式とLQ式を比較した場合、臨床で実際に用いる

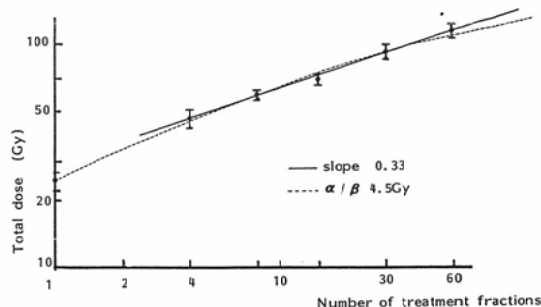


Fig. 13 Isoeffect curve for radiation myelopathy in rat lumbar cord⁴⁷⁾.

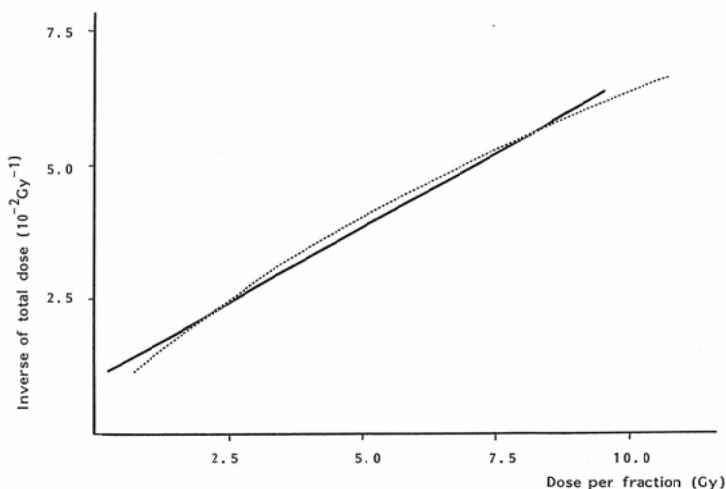


Fig. 14 Comparison of isoeffect curves calculated from the NSD type formula and the LQ model. — $\alpha/\beta = 1.9\text{Gy}$, --- $N^{0.40}$

範囲の分割照射法では大きな差はない (Fig. 14). しかしながら, 組織反応の相異を説明するために N と T のべき乗項が異なった値をとるとする NSD 式に比べ, LQ 式は LQ model, 即ち放射線生物学的根拠に立ち, より理論的概念を与えている³³⁾.

ところで, 正常組織の耐容線量を求める場合, 様々な照射方法における障害発生率を検討し, 発生率があるレベル (例えば 5%) の線量を求めることが最良である. しかしながら対象となる頭頸部癌, 肺癌, 食道癌などの治療後の生存期間が短いこと, 脊髄障害の潜伏期間が長いこと, さらに種々の時間的線量配分で治療された各症例数が多くないことを考えると, 各線量配分の各照射量における障害発生率を正確に求めることは極めて困難である. むしろ様々な照射方法での障害例を数多く集め, 障害発生の下限線量を耐容線量と考えた方が実際的と言える. 本稿では, このような考えから脊髄耐容線量を障害例のみの解析で推定した. 脊髄における α/β は 1.9Gy との値を得たが, この値はラット脊髄の実験値⁴⁹⁾に近い.

頸髄と胸髄で耐容線量が同じであるかは問題であるが, 今回の解析では, 直線を求めるために用いた限界症例は両者ほぼ同数で, 耐容線量の違いは認められなかった.

Lhermitte 徴候で代表される一過性脊髄障害に対する耐容線量は, ここでは解析していないが, 一般に永久型に比べ低い線量でも出現する³⁸⁾. 実際, 日常の臨床でも注意深く問診すると, 30~35 Gy 程度の線量においてさえ, Lhermitte 徴候を訴える患者は稀でない. しかしながら大部分の症例では 1~2 カ月で訴えは消失し, 臨床上問題にならない.

放射線脊髄障害の潜伏期間については Schultheiss ら³¹⁾の解析があり, 結論としては 1) 潜伏期間の頻度には 2 つのピークがある. これは障害に 2 つの異なった mechanism が関与していることを示唆する. 2) 潜伏期間の長さは生物学的等価線量 ($ED = DN^{-0.412}T^{-0.065}$) と関係がある. 即ち等価線量が大きくなるにつれて潜伏期間は短い傾向にあるというものである. しかしながら本稿の解析

では潜伏期間の頻度の 2 相性については同様の結果を得たが, 潜伏期間と等価線量の関係については, D_{50} 同様, 氏らの用いた ED についても潜伏期間との相関関係は認められなかった. 相反する結果が得られた理由としては, 両者の対象が一部では共通するものの, 全体としての対象, 症例数が異なっていることが考えられるが, Schultheiss らの用いた対象症例が明記されておらず, 詳しくは比較できない.

放射線による脳, 脊髄などの中枢神経障害の mechanism については以前よりかなりの議論があり, 未だ統一の見解をみない²⁴⁾²⁵⁾²⁷⁾. 血管障害を一義的とする主張もあれば, 実質細胞 (グリア細胞) の障害を主因とする意見もある. 動物実験では, 高線量で白質壊死 (グリア細胞の死滅) を起こし比較的早期に麻痺を起こすが, より低い線量では血管障害の変化が優位となり, 症状も前者より遅く発現する⁵⁰⁾. Schultheiss らが認めた等価線量が大きくなると潜伏期間が短くなる傾向が事実とすれば, それは主因となる病理学的変化の違いに起因すると考えられる⁵⁰⁾. 一方 100~120Gy の高線量域では線量と潜伏期間は逆比例を示す⁵¹⁾が, 臨床に近い 20~40Gy (一回等価線量) ではこの関係は認められない⁵²⁾というラットの実験結果は著者の結果を支持する.

年齢により脊髄の放射線に対する感受性が異なる, 即ち若年層で感受性が高いと主張する報告²⁰⁾もあるが, 成人に限れば年齢層で D_{50} の分布に差はなかった.

D_{50} と症状の関係については, 平均値では有意差はないものの, D_{50} が小さい場合の障害では明らかに不完全横断症状をとることが多かった.

LQ 式は, その成立の仮定が正しいとすれば容易に partial tolerance (仮に pD_{50}) を算出でき, 照射途中で schedule を変更しても, また不均等照射においても pD_{50} を加算することにより, 耐容線量が求められる³³⁾. 即ち

$$\sum_{i=1}^k (pD_{50})_i = \sum_{i=1}^k D_i \left(1 + \frac{d_i}{\alpha/\beta}\right) = D_{50} \text{ のとき full tolerance になる. 小照射野における耐容線量は } D_{50} = 99\text{Gy} \text{ であったが, たとえば一回線量 } 3.8\text{Gy}$$

Table 3 Incidence of radiation myelopathy at various schedules

Ref.	Author	schedule	D _∞	incidence
19)	Scruggs	20Gy/5fr, 2W rest 20Gy/8fr	108	2/20(10%) ≥1yr follow up
21)	Fitzgerald	20Gy/5fr, 3W rest 20Gy/5fr	124	6/45(13.3%) ≥11 mcs follow up
20)	Hatlevoll	18Gy/3fr, 3W rest 16-20Gy/4fr	121-138	30%(life table method) 20%(Schultheiss's method) ⁵⁴⁾
14)	Dische	34-36Gy/6fr	140	47%(Schultheiss's method) ⁵⁴⁾

で5回照射すると $pD_{\infty} = 19(1 + \frac{3.8}{1.9}) = 57$ になる。

その後、一回線量を1.9Gyにすると、 $(99 - 57) / (1 + \frac{1.9}{1.9}) = 21$ Gy (11回)で full tolerance になる。

但し、一回線量が2Gy以下では、それ以上、一回線量を小さくしても等価線量は増加しないというラット脊髄での実験結果⁵³⁾もあり、一回線量が2Gy以下での適用には注意を要する。

Scruggsら¹⁹⁾は肺癌に対して、一回線量4Gyを5回(20Gy)、2週の休止期間後に一回線量2.5Gyを8回(20Gy)、総線量として40Gyを照射し、1年以上生存した20人中2人(10%)に脊髄障害を認めている。上記の方法でD_∞を求めると108であり、耐容線量を越えている。

同一の照射方法での障害発生頻度^{14)19)~21)54)}と、その照射方法におけるD_∞をTable 3にまとめた。

LQ式を用いる場合は時間因子を別個に考慮する必要がある。従来用いられてきたTのべき乗で表わす方法は適切でない。なぜなら、この形では回復は照射開始早期に大きく、その後、徐々に小さくなるが、実際には回復が発現するまでには潜伏期間が存在し、発現してから回復は徐々に大きくなる³³⁾³⁵⁾。たとえば cell turn-overの速い皮膚においてさえ、照射開始後2~3週で初めて回復が認められる⁵⁶⁾。一回線量の大きさが回復の大きさが異なり、さらには正常組織の種類で潜伏期間が異なることも回復の大きさを数式で表現することを難しくしている。しかしながら脊髄のように cell turn-overが極めて遅い組織においては、5~8週程度の照射期間では time-dependent な回

復は無視し得る程小さいと言われ⁵⁵⁾⁵⁷⁾、この照射期間程度までの照射方法では、時間因子はあまり考慮する必要はないようである。

同じ正常組織においても晩発効果では急性効果に比べて分割因子指数が大きい、即ち、一回線量の大きさの変化に鋭敏であることを Withersら²⁸⁾は、それぞれの反応に対応する標的細胞の生存率曲線の形の違いで説明している。これをLQ modelで表現すれば、 (α/β) 急性効果 $>$ (α/β) 晩発効果である。 α/β が小さい程、生存率曲線は屈曲が強い、腫瘍は一部の例外⁵⁸⁾⁵⁹⁾を除き、正常組織の急性効果に近い α/β を持つとすれば²⁸⁾³⁴⁾、一回線量を大きくすることは治療可能比を低下させる。Hypofractionation (large dose fraction)による治療成績の結果⁶⁰⁾は、これをよく証明している。

晩発効果の中でも α/β が小さい脊髄が照射野内に含まれる場合、このことは特に重要で、一回線量を大きくする週3~4回法は、なるべく用いるべきでない。

5. 結 語

自験例9例を含めた147例の永久型の放射線脊髄症を分析検討した。

1) 潜伏期間の発生度数は10~12カ月と18~26カ月に2つのピークをもち、障害例の半数が発症する時期は治療終了後、約20カ月であった。

2) 症状としては、多くは徐々に始まる温覚・知覚障害、下肢の筋力低下、次いで錐体路障害、膀胱直腸障害をきたし、数カ月から数年かかって脊髄横断症状に近づく慢性進行型であった。但し不完全横断症状で停止する症例もしばしばあった。

3) 総線量が50Gy 以下での障害例の多くは、一回線量が2.5Gy 以上と大きい症例であった。

4) 脊髄耐容線量の時間—線量関係は小照射野(縦径10cm 未満)では $D=99/(1+\frac{d}{1.9})$ 、大照射野(縦径10cm 以上)では $D=92/(1+\frac{d}{1.9})$ であった。

5) D_{∞} と潜伏期間の長さの間には相関関係は認められなかった。

6) D_{∞} が小さい場合の障害例では、症状として不完全横断症状を呈することがほとんどあった。

7) 年齢による D_{∞} の分布に差は認められなかった。

8) α/β が1.9Gy と小さい脊髄が照射野内に含まれる場合、一回線量を大きくすることは治療可能比を劣化させる。

稿を終るにあたり、御指導と御校閲を賜りました望月幸夫教授、五味 誠教授、多田信平助教授に深甚の謝意を表します。また論文作成にあたり、御協力いただきました早川幸子さんに深く感謝いたします。

本論文の主旨は、第44回、日本医学放射線学会総会において発表した。

文 献

- 1) Ahlbom, H.E.: The results of radiotherapy of hypopharyngeal cancer at the Radiumhemmet. *Acta Radiol. (Stockh.)*, 22: 155—171, 1941
- 2) Boden, G.: Radiation myelitis of the cervical spinal cord. *Brit. J. Radiol.*, 21: 464—469, 1948
- 3) Pallis, C.A., Louis, S. and Morgan, R.L.: Radiation myelopathy. *Brain*, 84: 460—479, 1961
- 4) Maier, J.G., Perry, R.H., Saylor, W. and Sulak, C.M.H.: Radiation myelitis of the dorsolumbar spinal cord. *Radiology*, 93: 153—160, 1969
- 5) Atkins, H.L. and Tretter, P.: Time-dose considerations in radiation myelopathy. *Acta Radiol. (Ther. Phys. Biol.)*, 5: 79—94, 1966
- 6) Abbatucci, J.S., DeLozier, T., Quint, R., Rousel, A. and Brune, D.: Radiation myelopathy of the cervical cord: Time, dose and volume factors. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 4: 239—248, 1978
- 7) Dynes, J.B. and Smedal, M.I.: Radiation myelitis. *Am. J. Roentgenol.*, 83: 78—87, 1960
- 8) 津屋 旭: 中枢神経に対する放射線の影響. *日医放会誌*, 33: 925—967, 1973
- 9) Reinhold, H.S., Kaalen, J.G.A.H. and Unger-Gils, K.: Radiation myelopathy of the thoracic spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 1: 651—657, 1976
- 10) Palmer, J.J.: Radiation myelopathy. *Brain*, 95: 109—122, 1972
- 11) Coy, P., Barker, S. and Dolman, C.L.: Progressive myelopathy due to radiation. *Canad. Med. Ass. J.*, 100: 1129—1133, 1969
- 12) 長瀬徹也, 田中幸房, 吉岡達夫, 菅 信一, 渡部恒也, 山下久雄: Radiation myelopathy について. *臨放*, 19: 451—462, 1974
- 13) Locksmith, J.P. and Powers, W.E.: Permanent radiation myelopathy. *Am. J. Roentgenol.*, 102: 916—926, 1968
- 14) Dische, S., Martin, W.M.C. and Anderson, P.: Radiation myelopathy in patients treated for carcinoma of bronchus using a six-fraction regime of radiotherapy. *Brit. J. Radiol.*, 54: 29—35, 1981
- 15) Phillips, T.L. and Buschke, F.: Radiation tolerance of the thoracic spinal cord. *Am. J. Roentgenol.*, 105: 659—664, 1969
- 16) Sanyal, B., Pant, G.C., Subrahmaniam, K., Agrawal, M.S. and Mohanty, S.: Radiation myelopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 42: 413—418, 1979
- 17) Glanzmann, Ch., Aberle, G. and Horst, W.: The risk of chronic progressive radiation myelopathy. *Strahlenther.*, 152: 363—372, 1978
- 18) Lambert, P.M.: Radiation myelopathy of the thoracic spinal cord in long term survivors treated with radical radiotherapy using conventional fractionation. *Cancer*, 41: 1751—1760, 1978
- 19) Scruggs, H., El-Mahdi, A., Marks, R.D. Jr. and Constable, W.C.: The results of split-course radiation therapy in cancer of the lung. *Am. J. Roentgenol.*, 121: 754—760, 1974
- 20) Hatlevoll, R., Host, H. and Kaalhus, O.: Myelopathy following radiotherapy of bronchial carcinoma with large single fractions: A retrospective study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 9: 41—44, 1983
- 21) Fitzgerald, R.H. Jr., Marks, R.D. and Wallace, K.M.: Chronic radiation myelitis. *Radiology*, 144: 609—612, 1982
- 22) Solheim, P.: Radiation injury of the spinal cord. *Acta Radiol. (Ther. Phys. Biol.)*, 10: 474—480, 1971
- 23) Reagan, T.J., Thomas, J.E. and Colby, M.Y.: Chronic progressive radiation myelopathy. *J.A.*

- M.A., 203: 128—132, 1968
- 24) Jellinger, K. and Sturm, K.W.: Delayed radiation myelopathy in man. Report of twelve necropsy cases. *J. Neurol. Sci.*, 14: 389—408, 1971
 - 25) Burns, R.J., Jones, A.N. and Robertson, J.S.: Pathology of radiation myelopathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 35: 888—898, 1972
 - 26) Kim, Y.H. and Fayos, J.V.: Radiation tolerance of the cervical spinal cord. *Radiology*, 139: 473—478, 1981
 - 27) 桶田理喜: Radiation myelopathy の 2 剖検例 —その病理発生についての考察—. *神経進歩*, 15: 619—639, 1971
 - 28) Withers, H.R., Thames, H.D. and Peters, L.J.: Differences in the fractionation response of acutely and late-responding tissue. In *Progress in radio-oncology* edited by Karcher, K.H. II., p. 287—296. Raven Press, New York, 1982
 - 29) Wara, W.M., Phillips, T.L., Sheline, G.E. and Schwade, J.G.: Radiation tolerance of the spinal cord. *Cancer*, 35: 1558—1562, 1975
 - 30) Sheline, G.E., Wara, W.M. and Amith, V.: Therapeutic irradiation and brain injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 6: 1215—1228, 1980
 - 31) Schultheiss, T.E., Higgins, E.M. and El-Mahdi, A.M.: The latent period in clinical radiation myelopathy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 10: 1109—1115, 1984
 - 32) Douglas, B.G. and Fowler, J.F.: Fractionation schedules and quadratic dose-effect relationships. *Brit. J. Radiol.*, 48: 502—503, 1975
 - 33) Barendsen, G.W.: Dose fractionation, dose rate and iso-effect relationships for normal tissue responses. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 8: 1981—1997, 1982
 - 34) Thames, H.D., Peters, L.J. and Withers, H.R.: Accelerated fractionation vs. hyperfractionation: Rationale for several treatments per day. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 9: 127—138, 1983
 - 35) Rubin, P. & Casarett, G.W.: Direction for clinical radiation pathology: The tolerance dose. *Front. Radiation. Ther. Oncol.*, 6: 1—16, Karger, Basel, 1972
 - 36) Ellis, F.: Dose, time and fractionation: A clinical hypothesis. *Clin. Radiol.*, 20: 1—7, 1969
 - 37) Bates, T.D. and Peters, L.J.: Danger of the clinical use of the NSD formula for small fraction numbers. *Brit. J. Radiol.*, 48: 773, 1975
 - 38) Berry, R.J.: Excess late subcutaneous fibrosis after irradiation of pig skin consequent upon the application of NSD formula. *Brit. J. Radiol.*, 47: 277—281, 1974
 - 39) Singh, K.: Two regimes with the same TDF but differing morbidity used in the treatment of stage III carcinoma of the cervix. *Brit. J. Radiol.*, 51: 357—362, 1978
 - 40) Turesson, I. and Notter, G.: The influence of fraction size in radiotherapy on the late normal tissue reaction. II: Comparison of the effects of daily and twice a week fractionation on human skin. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 10: 599—606, 1984
 - 41) White, A. and Hornsey, A.: Radiation damage to the rat spinal cord: The effect of single and fractionated doses of X-rays. *Brit. J. Radiol.*, 51: 515—523, 1978
 - 42) van der Kogel, A.J.: Radiation tolerance of the spinal cord: Time-dose relationships. *Radiology*, 122: 505—509, 1977
 - 43) Masuda, K., Reid, B. and Withers, H.R.: Dose effect relationship for epilation and effects on spinal cord in rats exposed to gamma rays. *Radiology*, 122: 239—242, 1977
 - 44) Cohen, L. and Creditor, M.: An iso-effect table for radiation tolerance of the human spinal cord. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 7: 961—966, 1981
 - 45) Wigg, D.R., Koschel, K. and Hodgson, G.S.: Tolerance of the mature human central nervous system to photon irradiation. *Brit. J. Radiol.*, 54: 787—798, 1981
 - 46) Field, S.B., Hornsey, S. and Kutsutani, Y.: Effects of fractionated radiation on mouse lung and a phenomenon of slow repair. *Brit. J. Radiol.*, 49: 700—707, 1976
 - 47) Hornsey, S. and White, A.: Isoeffect curve for radiation myelopathy. *Brit. J. Radiol.*, 53: 168—169, 1980
 - 48) Alper, T.: Cellular radiobiology. Cambridge University Press, London, 1979
 - 49) Leith, J.T., De Wyngaert, J.K. and Glicksman, A.S.: Radiation myelopathy in the rat: An interpretation of dose effect relationships. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 7: 1673—1677, 1981
 - 50) Reinhold, H.S., van Putten, W.L.J., Hopewell, J. W. and van der Kogel, A.J.: The latent period in clinical radiation myelopathy. *Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 10: 2385—2387, 1984
 - 51) Geraci, J.P., Thrower, P.D., Jackson, K.L., Christensen, G.M., Parker, P.G. and Fox, M.S.: The relative biological effectiveness of fast

- neutron for spinal cord injury. *Radiat. Res.*, 59: 496—503, 1974
- 52) Hubbard, B.M. and Hopewell, J.W.: The dose-latent period relationship in the irradiated cervical spinal cord of the rat. *Radiology*, 128: 779—781, 1978
- 53) Ang, K.K., van der Kogel, A.J. and van der Schueren, E.: Lack of evidence of increased tolerance of rat spinal cord with decreasing fraction doses below two gray. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 11: 105—110, 1985
- 54) Schultheiss, T.E., Thames, H.D., Peters, L.J. and Dixon, D.O.: Effect of latency of calculated complication rates. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 12: 1861—1865, 1986
- 55) Fowler, J.F.: What next in fractionated radiotherapy? *Brit. J. Cancer*, 49: 285—300, 1984
- 56) Denekamp, J.: Changes in the rate of repopulation during multifraction irradiation of mouse skin. *Brit. J. Radiol.*, 46: 381—387, 1973
- 57) Hornsey, S., Meyers, R., Coultas, P.G., Rogers, M.A. and White, A.: Turnover of proliferative cells in the spinal cord after X-irradiation and its relation to time-dependent repair of radiation damage. *Brit. J. Radiol.*, 54: 1081—1085, 1981
- 58) Dewey, D.L.: The radiosensitivity of melanoma cells in cultures. *Brit. J. Radiol.*, 44: 816—817, 1971
- 59) Hornsey, S.: The relationship between total dose, number of fractions and size in the response of malignant melanoma in patients. *Brit. J. Radiol.*, 51: 905—909, 1978
- 60) Cox, J.D.: Large dose fractionation (Hypo-fractionation). *Cancer*, 55: 2105—2111, 1985
-