

Title	陽子線照射による肺線維症の実験的研究
Author(s)	村山, 重行
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1990, 50(4), p. 412-422
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18062
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

陽子線照射による肺線維症の実験的研究

大阪大学医学部放射線医学教室（主任：小塚隆弘教授）

村山重行

（平成元年12月6日受付特別掲載）

（平成2年2月8日最終原稿受付）

Late Radiation Fibrosis in Rat Lung Following Protons and 250 kV X-Rays Irradiation

Shigeyuki Murayama

Department of Radiology, School of Medicine, Osaka University

Research Code No. : 404.3

Key Words : Lung fibrosis, Proton beam irradiation,
X-Ray irradiation, Rats

To investigate the biological effectiveness of proton beams in the development of pulmonary fibrosis the lungs of male 7-week-old Wistar rats were locally irradiated with a single dose of 10—50 Gy of 250 kV X-rays and modulated, 250 MeV protons at Particle Radiation Medical Science Center (PARMS).

Animals were sacrificed serially after 3, 6, 9 and 12 months at which times the development of the fibrotic lesion in alveolar walls and peribronchial connective tissues was assessed quantitatively by analysis of microscopic images of Azan-Mallory stained sections.

Fibrosis index (FI) values in alveolar walls and peribronchial tissues were defined as the fraction (in percent) of a specific image area, the gray level of which represents collagen deposits.

Using this FI values, the increase of fibrotic lesion following 0—40 Gy of X-rays irradiation as a function of time were observed better in alveolar walls than in peribronchial tissues.

Compared with 250 kV X-rays, 30 Gy of proton beams irradiation produced less increase in the time course of FI values of alveolar walls and dose-response curve at 12 months later suggested that the fibrotic lesion in alveolar walls after protons exposure of the doses above 30 Gy might develop more slowly.

緒言

肺癌に対する根治的治療は主として外科治療によって遂行されてきた¹⁾。早期肺癌に対する外科技術は進歩充実に満足すべき成績も報告され、さらに局所進行病巣の治療成績向上を画る拡大根治手術も試みられている^{2)~6)}。しかし、根治の可能性が推測し得る早期症例のうちにも、心、腎、その他の重要臓器機能の不全による手術不能、慢性気管支炎、肺気腫などの慢性肺疾患併存、高年齢

などによる術後回復力の低下、術後合併症発生の危険性などから手術にかわる根治手段が望まれている症例も少なくない⁷⁾⁸⁾。かかる症例に対しては癌組織に対する根治能があり、かつ全身の影響が比較的少ない放射線治療が局所治療手段として選択されてきた⁹⁾¹⁰⁾。放射線治療もその技術の進歩に伴い徐々に治療成績が向上してきたが¹¹⁾¹²⁾、なお手術に比して病巣の根治率が低く⁹⁾、照射後に発現する後遺症も無視し得ないことから¹³⁾、その成

績を更に改善に導く技術開発に努力が払われている¹⁴⁾。

陽子線治療法ではその臨床試用の結果、肺を含め諸臓器の腫瘍病巣に対する治療成果の向上と後遺症減少の可能性が認められたことから、局所治療に関しては今後この治療技術の進歩とこれを適用した集学的治療法の導入による成績の改善が期待し得ると推測されている¹⁵⁾¹⁶⁾。

従来肺癌の放射線療法において経験されて来た照射後遺症、合併症には、急性反応としての放射線肺炎の他、亜急性、慢性反応として肺胞壁の肥厚、間質組織の線維化等に基づく肺組織の萎縮に起因する呼吸面積の減少、気管支壁の狭窄肥厚、分泌腺の機能低下に基づく痂皮形成、気道閉塞による無気肺の発生等の諸因子が考えられる¹⁷⁾¹⁸⁾。これらの諸因子のうち、急性期の反応は臨床技術の進歩充実によって今後対処、改善され得ると考えられる。しかし後者は治療困難な不可逆性慢性器質的变化であること、胸部レ線所見上腫瘍の照射野内再発、浸潤との鑑別が時に困難であること¹⁹⁾などから、これを軽減せしめることは肺癌の陽子線治療法においても最も重要な課題の一つと考えられる。

かかる慢性変化の発生に最も大きく関与する因子の一つとして、照射肺組織の線維性変化に関する検討が行われてきた^{20)~22)}。従来用いられてきたX線照射、 γ 線照射などによる数多くの研究において、その発生に関与する諸因子のうち、照射線量、分割回数と並んで照射容積の大きさも線維性変化の強度に大きく影響すると考えられ、その容積を可及的小さくするための照射技術の改善に努力が払われている²³⁾。陽子線治療法では、陽子線の物理的特性によって病巣をその立体的不整形容積に一致して照射できることから、腫瘍線量を増大させながら周辺正常組織への照射は従来の放射線に比して少なく留め得る²⁴⁾。かかる特性に基づいて上記肺組織に対する照射容積が縮小し、線維性変化が軽減する可能性は推論でき、また現在陽子線治療の利点のひとつはこの線量分布によるものと考えられているが²⁵⁾、陽子線の生物学的効果および肺の有する不均質構造も線維性変化発現の程

度や時期に影響する可能性がある²⁶⁾。しかしこれまでの陽子線の臨床的および放射線生物学的研究の報告の中には、肺組織への陽子線照射を検討したものは少なく、また特定臓器に限局した陽子線照射によって生じる線維性変化に関する研究も少ない。かかる晩期効果についての理解を深めることは、今後の肺癌を含む悪性腫瘍に対する陽子線治療の発展にとって重要な意義があると考えられる²⁷⁾。

以上の理由から、陽子線照射による肺組織の線維性変化に対する、陽子線の生物学的効果を検討することを目的として、ラットを用いた実験的研究を行った。

方 法

1. 実験動物

Specific Pathogen Freeの雄性のWistar系ラット(日本クレア)、7週齢、平均体重180gのもの233頭を用いた。5~6週齢、体重150~160gで購入し、一週間の観察期間に感染等の異常がないことを確認した。さらに照射直前に透視装置を用いて照射部位の位置決めを行った際、同時に両側肺に異常陰影が無いことを確認した。研究期間中を通じて空調が一定に保たれた飼育室で、1ケージに2頭または3頭を収容し、食餌・水を十分に与え飼育した。この233頭を、陽子線照射群、X線照射群及び対照群として、それぞれ77頭、126頭、30頭に分別した。

2. X線、陽子線の照射

1) 照射部位

ラットの右中肺野で肺門部を除く末梢肺を、頭尾側方向に幅14mm、体軸正中線の5mm右側より外側の照射野によって照射した(Fig. 1)。

ラット右肺は上、中、下葉及び横隔膜葉に分葉しており、右中葉の気管支、末梢肺組織を十分に照射できること、心臓、食道、脊髄への照射を防止できること、ならびにかかる部分照射によって本研究に必要な1年以上の生存期間を期待し得ることから上記の照射野を採用した。

各ラットを照射時と同じ背臥位に固定して、X線透視装置(SOFTEX, CSM-2型)下で、14mm幅の右中肺野を含む体軸方向の上下端を確認した

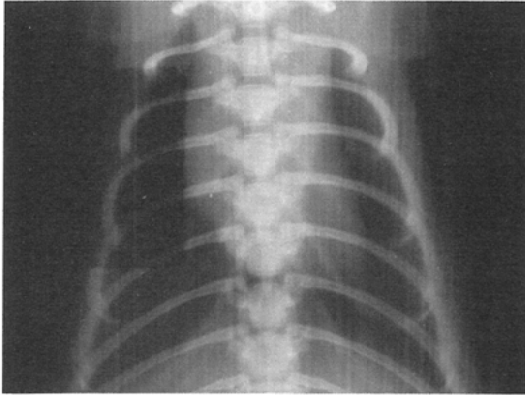


Fig. 1 Roentgenogram of rat lung showing anteroposterior portal for partial irradiation to the periphery of right middle lobe.

後、毛剃りした前胸部の皮膚上にマークして照射時の照準とした。CT画像から上記照射部位の肺組織厚は最大約15mm、皮膚および前胸壁の組織は4~5mmの厚さであった。

2) 照射方法および線量

前方一門固定照射法により一回照射を行った。ラットを Sodium Pentobarbital 30mg/kg の腹腔内投与により麻酔した後、背臥位にて四肢及び門歯を支持台に固定し一回の照射で二頭を照射した。前記の陽子線照射、X線照射各群のラットをさらに10, 20, 30, 40, 50Gy照射群に分けて照射した (Table 1)。

3) 照射装置および照射条件

a) X線照射

EXS-300-4型 X線照射装置 (東芝) を使用し、管電圧250kV、管電流12mA、フィルター0.5mmCu+0.5mmAl、半価層14mmAl、焦点皮膚間距離28cmの条件で照射した。照射野外の部分は5mm厚の鉛板で遮蔽した。これにより正中線上および左側肺中心部の線量は、右側肺照射野線量に対してそれぞれ2.9%、1.4%であった。

Radcon III (Model 550) (Victoreen) および0.326cc 指頭型電離箱 (Model 550-6) を、照射時のラット肺の位置に置いて線量率を測定し、目的の線量を照射するのに要する時間を算出した。rad変換係数は0.95を用い、線量率は1.31~1.38

Table 1 Number of irradiated rats in each dose and radiation type.

Dose(Gy)	0	10	20	30	40	50	Total
X-ray		24	24	36	24	18	126
Proton		4	12	38	19	4	77
Control	30						30
Total							233

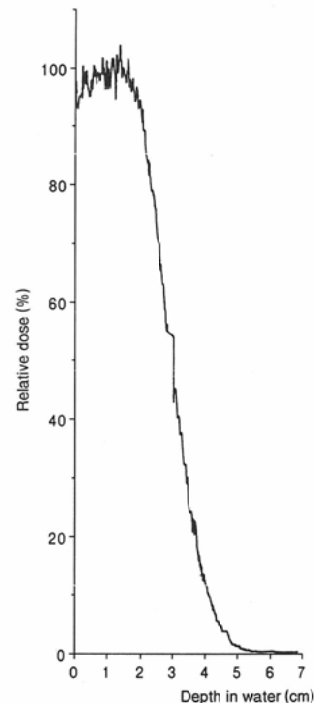


Fig. 2 Depth-dose curve of modulated proton beam with 2cm SOBP in water.

Gy/min, 平均1.35Gy/minであった。

b) 陽子線照射

筑波大学粒子線医科学センター (Particle Radiation Medical Science Center (PARMS), University of Tsukuba) の陽子線垂直照射装置²⁸⁾を使用した。2cmの拡幅ブラッグピーク (SOBP: Spread-out Bragg Peak) を形成するリッジフィルターを通過した250MeVの陽子線を、さらに銅、アクリル、Mix-DP および油槽式デグレダで減速して、SOBPにラット肺が含まれる条件で照射した (Fig. 2)。照射野外の部分は1cm厚の鉛で完全に遮蔽した。

照射は陽子線線束中心に一致して設置されている平行平板電極型真空電離箱により線量をモニターしながら行った。照射前に Fig. 3 の如き構成で0.2cc 空気等価型指頭型電離箱(応用技研)を用いて線量を測定し、上記モニター用電離箱を校正した。線量率は1.51~1.69Gy/min, 平均1.61Gy/minであった。

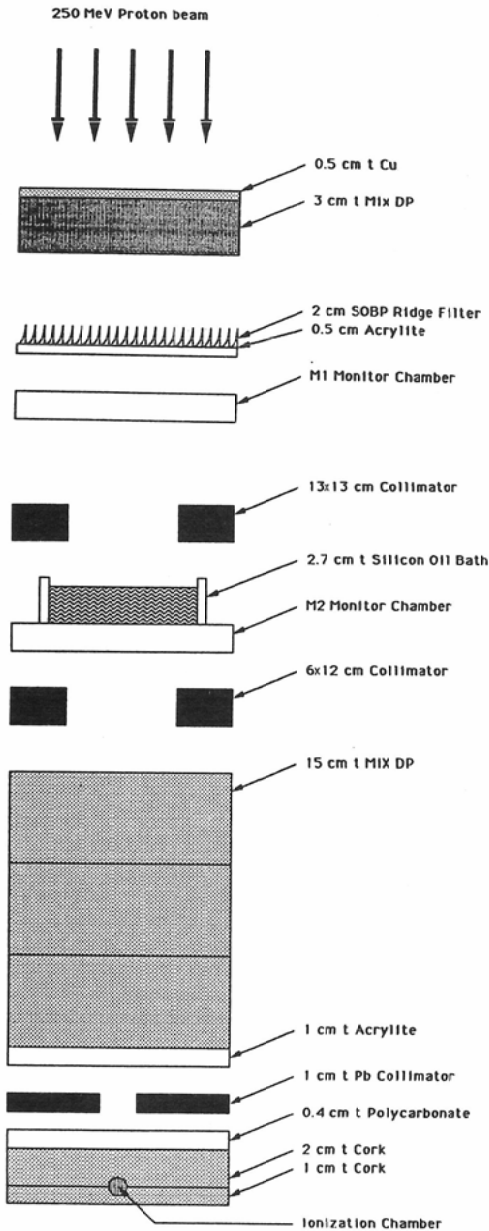


Fig. 3 Schematic diagram of proton dosimetry.

3. 標本の作製

1) 屠殺時期

線維性変化の経時的な増加を把握する目的で、X線照射群のうち20, 30, 40Gy群, 陽子線照射群のうち30Gy群および非照射の対照群については照射日から3, 6, 9, 12カ月後に屠殺した。また全ての線量群について12カ月後屠殺群を設定した。この際陽子線の10, 50Gy群を除く各群には6頭分以上の標本が得られるように屠殺時期を設定した。

2) 肺摘出の方法

ラットを Sodium Pentobarbital 30mg/kg の腹腔内投与により麻酔した後、開腹して腹部大動脈を切断して屠殺した。心停止後前頸部を切開して気管を遊離し、16ゲージのエラスター針外套を肺に向けて挿入して結紮した。ついで腹腔側より左右の横隔膜に小切開を加えて開胸し、両側肺を虚脱せしめた後リン酸緩衝ホルマリン溶液(pH7.2)を入れた点滴ルートを接続し、点滴瓶内の液面が気管から40cmの高さになるように点滴瓶を保持して一定圧で固定液を緩徐に注入した。胸郭を保った状態で肺が受動的に再膨張してからさらに約5分間静置した後、気管を結紮して両側肺を一塊として摘出した。

3) 組織標本の作製

右肺中葉の中央で体軸に直交する面を切り出し2 μ m厚の連続する組織切片を得て、これらに対してH & E染色および膠原線維染色の一つであるAzan-Mallory染色を行って組織標本を作製した。

4. 線維性変化の評価方法

1) 評価対象

Azan-Mallory染色組織標本で青染した膠原線維部分を有する肺胞壁の結合組織、および気管支周囲の結合組織の線維性変化を対象とした。気管支周囲の結合組織には肺胞壁に比して多くの膠原線維が存在すること、気管支周囲ではラットの加齢に伴う線維性変化が肺胞壁と比較してより強い傾向が認められたことから(Fig. 4)、両者を分離して評価することが合理的と考えた。

2) 画像処理法

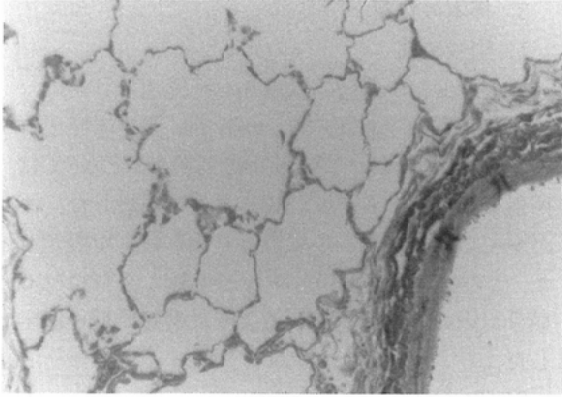
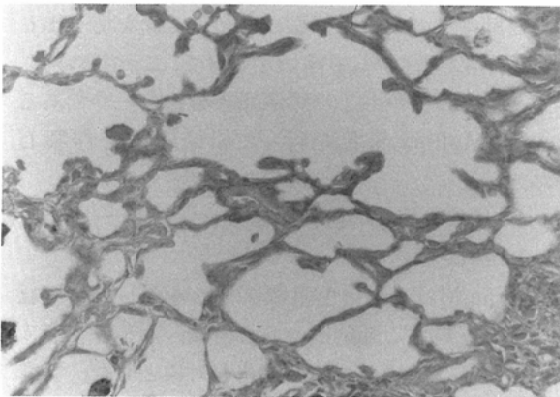


Fig. 4 One-year-old rat lung showing abundant collagen fibers in peribronchial region and few deposits of collagen in alveolar walls. (Azan-Mallory stain, $\times 400$)

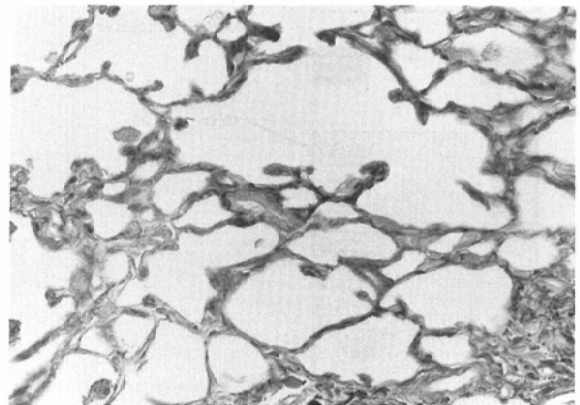
Azan-Mallory 染色を行った組織標本を用いて、肺胞壁については動静脈や気管支壁を含まない視野を各標本から数カ所選び、気管支周囲組織については標本上でその中心軸を通る断面が認められる細気管支の周囲結合組織の部分を選んで、拡大率400倍の光学顕微鏡像を撮影した。この際一視野に対して光学顕微鏡の光源しぼりとプレパラートとの間に600nm以下の波長の光を選択的に

に吸収するフィルターSC-60(富士写真フィルム)を置き、赤色の透過光を光源として高解像度35mmモノクロームフィルムHR11(富士写真フィルム)を使用した撮影と、上記フィルターを用いないで35mmカラーフィルムSUPERHR400(富士写真フィルム)を使用した撮影を同時に行った。かかる方法で得られたモノクロームフィルム上の像は青色に染まった膠原線維部分は透明であり、肺胞腔、気管支腔、毛細血管腔などプレパラート上透明な部分は黒く感光し、それ以外の間質や核はその中間の感光度を示す。Fig. 5に上記の方法で得た肺胞領域のカラー像と対応するSC-60フィルター使用モノクローム像を示す。ただし見やすくするためにモノクローム像は白黒を反転している。

このモノクロームフィルムを白色透過光で、高解像度ビデオカメラCTC8000(池上通信機)により撮像し、フレームディジタイザーにより512 \times 512画素、8ビット256階調のデジタル画像として、汎用画像処理コンピュータI-5048(グラフィカ)に入力しディスプレイCRT上に表示した。このシステムはミニコンピュータHP1000(Hewlett-Packard)と接続され、端末操作により種々の画



a



b

Fig. 5 Colormicrograph of alveolar region (a) and "negative" image of monochrome one with 600nm sharp-cut filter (b) obtained 12 months after 30Gy of X-ray irradiation. Collagen deposits colored blue in figure (a) were discerned in enhanced gray level in figure (b), wherein the other components in alveolar walls presented lower gray level than collagen deposits but higher than alveolar space. (Azan-Mallory stain, $\times 400$)

像処理プログラムを実行することができる。本研究では512×512の画素で表示された像の上にCRT上で任意の矩形領域を設定し、その中で膠原線維を示す閾値以上の階調レベルを示す画素数を計数するプログラムを使用した。

3) 線維性変化の指標

上記プログラムを用いて肺胞領域では一つのモノクロームフィルム上で、肺胞腔、毛細血管腔を除く肺胞壁実質部分の画素数と肺胞壁内の膠原線維部分の画素数の比として両者の面積比率を算出した。線維部分を指定する階調レベルの閾値は、Fig. 6の如くCRT上に表示した一画素幅の線分領域に対する階調レベルのヒストグラムと、上記の同一視野のカラー写真とを参照することにより設定し、各群の標本から得られた上記面積比率(百分率)の平均値をその群における線維性変化の指標(FI値:Fibrosis Index value)とした。気管支周囲組織では膠原線維の分布に沿って小さい矩形領域を一つのモノクローム画像につき3~5カ所設定し、矩形領域に対する線維部分の面積比率を算出しそのFI値とした。

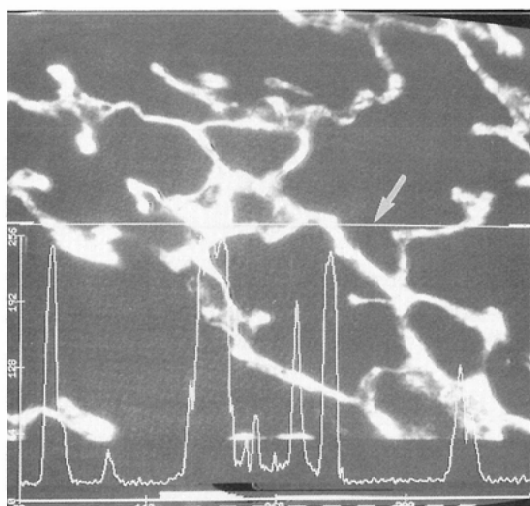


Fig. 6 Histogram of the gray levels along a one-pixel-width horizontal line (white arrow) superimposed on digitized monitor image of monochrome microphotograph of alveolar region. The X- and Y-axes represent the location (0-512) and the gray level (0-256) of a pixel on the line, respectively.

有意差検定には二元配置分散分析法またはt-検定を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

X線照射群126頭のうち16頭、陽子線照射群77頭のうち8頭が観察途中で死亡した。屠殺予定時期まで生存した各線量群のラットを用いて以下の結果を得た。

1. 肺胞壁

1) X線照射群および非照射群のFI値の経時的変化(Fig. 7)

X線照射各線量群では9カ月後まで徐々にFI値は増加し、以後プラトーを示す傾向が認められた。30, 40Gy群では20Gy群と比較してより大きいFI値を示し、かつ30, 40Gy両群のこの期間中のFI値には差が認められなかった。他方非照射群のFI値はこの期間を通じて2%以下の値を示し、照射群の如き増加傾向は認められなかった。

2) 30Gy照射群のFI値の経時的変化(Fig. 8)

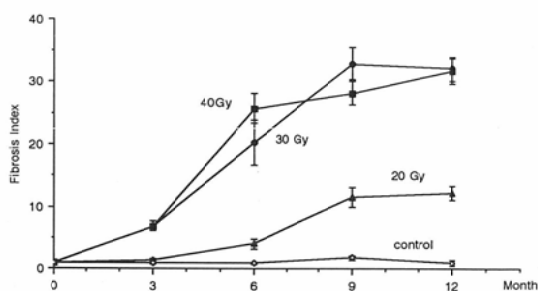


Fig. 7 Fibrosis index value of the alveolar walls as a function of time for rats exposed to 20, 30, 40Gy of X-rays and nonirradiated. (mean \pm S.E.M.)

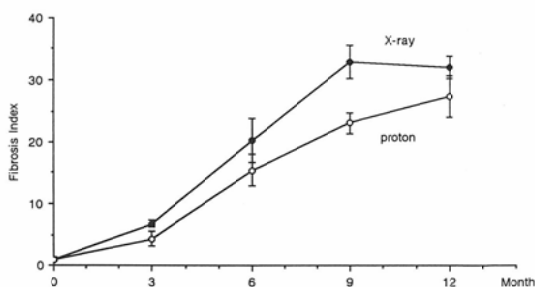


Fig. 8 Fibrosis index value of the alveolar walls as a function of time for rats exposed to 30Gy of X-rays and protons. (mean \pm S.E.M.)

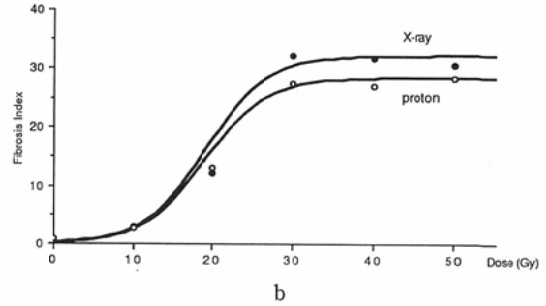
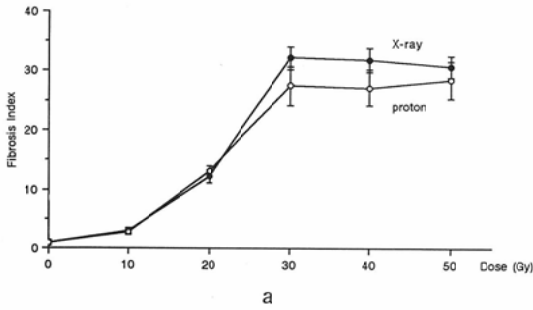


Fig. 9 (a) Fibrosis index value of the alveolar walls 12 months after the exposure of X-rays and protons. (mean ± S.E.M.) (b) Sigmoid curves fitted by least square method.

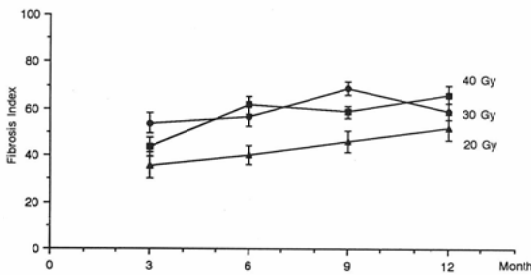


Fig. 10 Fibrosis index value of the peribronchial tissues as a function of time for rats exposed to 20, 30, 40Gy of X-rays. (mean ± S.E.M.)

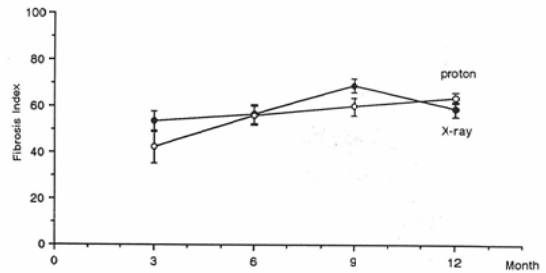


Fig. 11 Fibrosis index value of the peribronchial tissues as a function of time for rats exposed to 30Gy of X-rays and protons. (mean ± S.E.M.)

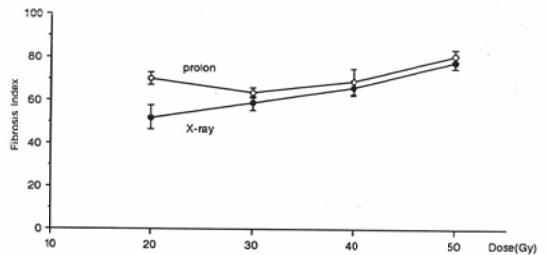


Fig. 12 Fibrosis index value of the peribronchial tissues 12 months after the exposure of X-rays and protons. (mean ± S.E.M.)

陽子線照射群の FI 値はいずれの屠殺時期においても X 線照射群よりも低値を示し、両群の経時変化には有意な差が認められた。X 線、陽子線照射群とも FI 値は経時的に増加するが、陽子線群では X 線群とは異なり 9 カ月から 12 カ月後の間にも増加傾向を示した。

3) 12 カ月後屠殺群の FI 値 (Fig. 9)

10, 20Gy 照射では X 線、陽子線各群の FI 値には差が認められなかった。30Gy 以上の照射による FI 値は両群ともプラトーを示し、かつ陽子線照射群の方が低値を示す傾向がみられたが有意な差はなかった。sigmoid 型の線量効果関係を仮定し、最小二乗法で解析した FI 値 25 のレベルにおける RBE は 0.90 (Dx=24.0Gy, Dp=26.7Gy) であった。

2. 気管支周囲組織

1) X 線照射群の FI 値の経時的変化 (Fig. 10)

各線量群とも FI 値は漸増傾向を示すが、その増加率は肺胞壁で見られた程には著しくなく、ま

た 9 カ月以後においても明らかなプラトーを示さなかった。ただし肺胞壁 FI 値と同様に 20Gy 群は 30, 40Gy 群より有意に低値を示したが、30, 40Gy 両群の間には差が認められなかった。

2) 30Gy 照射群の FI 値の経時的変化 (Fig. 11)

X 線、陽子線照射群ともに FI 値は緩やかな漸増傾向を示したが、両群の間に有意な差は認められなかった。

3) 12 カ月後屠殺群の FI 値 (Fig. 12)

X線, 陽子線照射群ともに線量の増加に伴い FI 値は緩やかな増加傾向を示し, 肺胞壁でみられたような20Gy群と30~50Gy群の間における差は認められず, またX線, 陽子線照射群の間にも有意な差は認められなかった。

考 案

放射線療法は, 合併症の併存等による手術非適応肺癌症例に対して, 手術に替わる局所治療手段として選択できる治療法である。かかる肺癌症例のうちで早期例の中には根治的放射線治療の適応が認められる症例も存在する¹²⁾。放射線療法による肺癌の局所制御率は照射線量と相関することが認められており²⁹⁾、筑波大学粒子線医科学センターにおける肺癌治療結果もこれを支持している (Table 2)。

従来の放射線治療技術を用いて腫瘍の局所制御を目的とした線量を投与しようとするれば肺後遺症の発生は避けられず腫瘍径が大きければ照射容積も増大して, 上記線量の照射は臨床上遂行し得ない場合が多い。陽子線治療法では陽子線の有する荷電粒子線としての物理的特性, すなわち入射エネルギーによって決まる飛程, 小さい側方散乱, 飛程終端近傍での大きいエネルギー付与 (Bragg

peak)を利用して各症例に最適な治療計画 (Bragg peakの拡大, コリメーション, ボーラス形状の設定)を行うことにより, 腫瘍病巣の形状に合わせた選択的照射が可能である^{28)30)~32)}。かかる特徴は肺癌の如く放射線感受性の高い正常組織に隣接して存在する腫瘍に適用する場合特に有利であり, 前方一門固定照射を用いたとき腫瘍後方での肺後遺症は殆ど認められていない³³⁾。

陽子線の正常組織に対する放射線生物学的効果の研究は, 皮膚^{34)~36)}, 水晶体³⁷⁾, 網膜³⁸⁾, 直腸³⁹⁾などの器官や培養細胞^{40)~44)}を対象として数多く行われてきた。正常肺組織を対象とする研究もいくつか行われているが, 肺の晩期障害に注目した検討は多くない。Danielssonらによると, 185 MeV陽子線を用いて9羽のウサギの右片肺に4×6cmの照射野で一回3,000radの照射を行ったとき, 2羽は6カ月以内, 5羽は12カ月以内に死亡し, 全例の肺の組織学的変化は死亡時期により異なるが, おおむね気管支肺炎像, 浮腫, 胸膜炎を示したものが多く, 対照とした非照射左肺の組織学的変化と明かな差は認められない⁴⁵⁾。またUranoらは, マウス全胸郭に8~18Gyの陽子線一回照射を行い急性肺障害による180日目における50%致死線量を求め⁶⁰CO₂線を対照としたときのRBEを1.11~1.16と算出した⁴⁶⁾。

本研究では肺胞壁の線維性変化における経時的変化を調べた30Gy群では, 陽子線照射群の方が線維性変化が緩やかに進展する可能性が示唆された。両群の照射は同一容積に対して行われており, 上記の差は両放射線の線質の差に帰せられること, すなわち陽子線の肺組織に対する生物学的効果が影響している可能性を示している。一方12カ月後の線維性変化を比較すると, 10, 20Gy群では両放射線に差が認められないのに対して, 30, 40, 50Gy群ではいずれも陽子線の方が小さいFI値を示す傾向がみられ, かつ両放射線ともこれら30Gy以上の線量群ではいずれも20Gy群より大きくかつほぼ同じFI値を示した。このことからFI値で評価した12カ月後の肺胞壁線維性変化において20Gyと30Gyの間に飽和線量が存在すると考えられる。また12カ月目のFI値と線量との関係

Table 2 Proton radiotherapy for lung cancer in PARMS.*

Case No.	Age	TNM	Histology	Proton Dose(Gy)	Local Control	Follow-up (m)/Status
1	77	300	SCC	84.0	+	44/A
2	74	200	adeno	79.5	-	27/D
3	67	220	SCC	90.5	+	32/A
4	77	100	SCC	85.0	+	21/D
5	61	110	SCC	76.0	+	20/D
6	72	300	SCC	92.0	+	7/D
7	59	200	SCC	83.0	+	21/A
8	84	100	adeno	93.0	-	15/A
9	75	200	adeno	77.0	-	6/A
10	71	200	adeno	56.0	+	6/A
11	71	300	adeno	56.0	+	6/A
12	67	100	adeno	80.0	+	2/D
13	67	200	adeno	85.5	+	4/A

*Results of analysis in Mar, 1989. (by courtesy of Prof. Kitagawa, T)

SCC: squamous cell carcinoma, adeno: adenocarcinoma,

A: alive, D: dead

から得られる dose-effect curve より、FI 値25に対する RBE が0.90と計算された。RBE はその用いる end-point としての生物学的効果や標準とする放射線などにより異なるが、この値は modulated proton beam を用いた諸家の報告とも一致する⁴²⁾。本研究の観察期間では最終的に完成した肺胞壁の線維性変化の程度に関して、250kV X 線と陽子線との間に差が生じるか否かは明らかではないが、少なくとも12カ月までの30~50Gy の陽子線照射では、X 線照射に比して線維性変化の進行が遅延している可能性を示唆すると考えられる。そして臨床応用に際して、多分割照射時には陽子線は従来の放射線と同様の効果を生じるが、一回線量の大きい少分割照射が行われた場合に上記効果が顕著になる可能性がある。

照射肺組織の線維性変化を定量的に評価する方法としては、線維組織の主たる構成蛋白である collagen に比較的特異的に含有されている hydroxyproline の量を定量し、それと検体中蛋白量、DNA 量、あるいは検体重量との比を指標とする方法が従来よく用いられている^{47)~50)}。しかしこの方法では検体組織中に存在する肺胞壁、気管支血管周囲、胸膜下などに種々の程度に分布する線維組織の量を平均として表すことになる。本研究と同様の組織標本の画像処理に基づく膠原線維面積率の測定による線維性変化の評価は、広川による皮膚線維症への応用が報告されており、hydroxyproline 定量法と比較して鋭敏な評価法と考えられている⁵¹⁾。

気管支周囲組織については12カ月後の FI 値に線量依存性が認められたが、X 線、陽子線両群に差はなかった。これは肺胞壁と気管支周囲組織の線維性変化発生過程の差異を反映している可能性もあるが、線維性変化の密度を評価する FI 値の適用が気管支周囲組織での膠原線維量の評価には不適當であったとも考えられる。

結 語

筑波大学粒子線医科学センターの250MeV 陽子線によるラットの部分肺照射後の線維性変化を、250kV X 線を対照として画像処理に基づく膠原線維面積率を指標に用いて検討した。その結果、

一回30Gy 以上の陽子線照射群において、X 線照射群に比べて肺胞壁における線維性変化の軽減および完成時期の遅延が示唆された。

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲をいただきました小塚隆弘教授ならびに筑波大学臨床医学系 北川俊夫教授（現 栃木県立がんセンター）に深甚なる謝意を表します。

また本研究に際し有益な御教示、御協力をいただきました筑波大学基礎医学系 稲田哲雄教授ならびに粒子線医科学センターの諸氏に深く感謝致します。

文 献

- 1) 吉村克俊：全国集計から見た肺癌の治療と予後を左右する因子について（第2報），肺癌，25：297-303，1985
- 2) Williams DE, Pairolero PC, Davis CS, et al: Survival of patients surgically treated for stage I lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 82: 70-76, 1981
- 3) 大田満夫，原 信之，仲田 祐，他：原発性肺癌切除例の遠隔成績，肺癌，25：77-83，1985
- 4) 中橋 恒，竹尾貞徳，永島 明，他：T₁N₀M₀末梢型肺癌の手術成績，肺癌，27：257-262，1987
- 5) Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, et al: Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new International staging system. J Thorac Cardiovasc Surg 96: 440-447, 1988
- 6) 岩 喬，渡辺洋宇：進行肺癌に対する補助療法併用による拡大手術の成績とその意義，肺癌，21：427-438，1981
- 7) 原 信之，古川次男，吉田猛朗，他：肺癌手術症例の術後心肺合併症の検討一年齢及び術前心肺機能との関連において一，肺癌，21：379-387，1981
- 8) Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT, et al: Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 86: 654-658, 1983
- 9) 北川俊夫：II. 放射線治療。臨床肺癌 III（石川七郎編），講談社，1983，p189-229
- 10) Coy P, Kennelly GM: The role of curative radiotherapy in the treatment of lung cancer. Cancer 45: 698-702, 1980
- 11) 梅垣洋一郎，砂倉瑞良，坪井栄孝，他：肺癌の放射線療法，癌の臨床，21：1229-1237，1975
- 12) 斎藤吉弘，中島信明，前原康延，他：原発性肺癌の放射線治療—腺癌への適応—，肺癌，26：789-794，1986
- 13) 梅垣洋一郎：放射線治療による癌の治療と放射線障害，癌の臨床，21：576-584，1975
- 14) 阿部光幸，小野山靖人，藪本栄三，他：肺癌放射線治療成績の改善に関する研究，日本医放会誌，37：325-334，1977

- 15) 北川俊夫, 稲田哲雄, 有本卓郎, 他: 陽子線治療の適応に関する検討, 癌の臨床, 32: 729-739, 1986
- 16) 辻井博彦: 陽子線治療—世界と日本, 医学のあゆみ, 150: 1044-1047, 1989
- 17) 並木恒夫: 放射線肺炎の病理組織学的研究, 第1編, 人体材料による研究, 日病会誌, 51: 36-55, 1962
- 18) Gross NJ: Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann Int Med* 86: 81-92, 1977
- 19) 立入 弘, 重松 康, 宮地町子, 他: 放射線性肺線維症について, 日胸, 20: 377-387, 1961
- 20) 菊池 章: 肺放射線症に関する研究, 第2編, 臨床並びにレ線学的研究, 日本医放会誌, 21: 1047-1074, 1962
- 21) Holsti LB, Vuorinen P: Radiation reaction in the lung after continuous and split-course megavoltage radiotherapy of bronchial carcinoma. *Br J Radiol* 40: 280-284, 1967
- 22) 加藤敏郎, 鈴木健一郎, 小池脩夫, 他: 原発性肺癌照射治療例の肺障害—X線学的検討を中心に—, 日本医放会誌, 35: 81-91, 1975
- 23) 中塚次郎, 許田洋子, 石川礼子: 肺癌の放射線治療—とくに放射線肺炎ならびに放射線肺線維症—, 癌の臨床, 21: 528-532, 1975
- 24) 稲田哲雄, 早川吉則, 大原 潔, 他: 高エネルギー陽子線治療計画法に関する研究, 日本医放会誌, 43: 781-793, 1983
- 25) Archambeau JO, Bennett GW, Levine GS, et al: Proton radiation therapy. *Radiology* 110: 445-457, 1974
- 26) 平岡 武: 高エネルギー陽子線の吸収線量の算定とその線量分布に関する研究, 日本医放会誌, 42: 41-65, 1982
- 27) Slater JM, Miller DW, Archambeau JO: Development of a hospital-based proton beam treatment center. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14: 761-775, 1988
- 28) 稲田哲雄, 早川吉則, 丸橋 晃, 他: 高エネルギー垂直陽子線治療装置, 日本医放会誌, 44: 844-853, 1984
- 29) Perez CA, Stanley K, Grundy G, et al: Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung. *Cancer* 50: 1091-1099, 1982
- 30) Wilson RR: Radiological use of fast protons. *Radiology* 47: 487-491, 1946
- 31) Tobias CA, Anger HO, Lawrence JH: Radiological use of high energy deuterons and alpha particles. *Am J Roentgenol* 67: 1-27, 1952
- 32) Suit H, Goitein M, Munzenrider J, et al: Evaluation of the clinical applicability of proton beams in definitive fractionated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8: 2199-2205, 1982
- 33) 辻井博彦, 稲田哲雄, 丸橋 晃, 他: 深部臓器がんの陽子線治療における照射部位の照準・確認システム, 日本医放会誌, 49: 622-629, 1989
- 34) Falkmer S, Larsson B, Sténson S: Effects of single dose proton irradiation of normal skin and Vx2 carcinoma in rabbit ears—A comparative investigation with protons and roentgen rays. *Acta Radiol* 52: 217-234, 1959
- 35) Lippincott SW, Montour JL, Wilson JD, et al: Proton and alpha particle bombardment of mouse skin. *Arch Path* 93: 441-447, 1972
- 36) Tepper J, Verhey L, Goitein M, et al: In vivo determinations of RBE in a high energy modulated proton beam using normal tissue reactions and fractionated dose schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2: 1115-1122, 1977
- 37) Darden EB, Christenberry KW, Beauchamp JJ, et al: Comparison of 60-MeV protons and 300-kVp X-rays for induction of lens opacities in RF mice. *Radiat Res* 43: 598-612, 1970
- 38) Gragoudas ES, Zakov NZ, Albert DM, et al: Long-term observations of proton-irradiated monkey eyes. *Arch Ophthalmol* 97: 2184-2191, 1979
- 39) Sténson S: Effects of proton and roentgen radiation on the rectum of the rat. *Acta Radiol* 8: 263-278, 1969
- 40) Cercek L, Ebert M, Gilbert CW, et al: Biological effectiveness of high-energy protons. *Int J Radiat Biol* 15: 137-156, 1969
- 41) Waison AA, Lómanov MF, Shmakova NL, et al: The RBE of accelerated protons in different parts of the Bragg curve. *Brit J Radiol* 45: 525-529, 1972
- 42) Robertson JB, Williams JR, Schmidt RA, et al: Radiobiological studies of a high-energy modulated proton beam utilizing cultured mammalian cells. *Cancer* 35: 1664-1677, 1975
- 43) Williams JR, Gould RG, Flynn D, et al: Relative survival of hybrid X-ray-resistant, and normally sensitive mammalian cells exposed to X-rays and protons under aerobic and hypoxic conditions. *Radiat Res* 73: 585-590, 1978
- 44) Bettega D, Conti AMF, Gariboldi L, et al: Age response of EUE cells exposed to 31-MeV protons. *Radiat Res* 91: 457-467, 1982
- 45) Danielsson M, Engfeldt B, Larsson B, et al:

- Effects of therapeutic proton doses on healthy organs in the neck, chest and upper abdomen of the rabbit. *Acta Radiol* 10: 215—224, 1971
- 46) Urano M, Verhey LJ, Goitein M, et al: Relative biological effectiveness of modulated proton beams in various murine tissues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10: 509—514, 1984
- 47) Hance AJ, Crystal RG: The connective tissue of lung. *Am Rev Respir Dis* 112: 657—711, 1975
- 48) Law MP, Hornsey S, Field SB: Collagen content of lungs of mice after X-ray irradiation. *Radiat Res* 65: 60—70, 1976
- 49) Adamson IYR, Bowden DH: Endothelial injury and repair in radiation-induced pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 112: 224—230, 1983
- 50) Ward WF, Shih-Hoellwarth A, Tuttle RD: Collagen accumulation in irradiated rat lung: Modification by D-penicillamine. *Radiology* 146: 533—537, 1983
- 51) 広川 裕: 高エネルギー陽子線の放射線生物学的検討, 広大医誌, 34: 559—591, 1986
-