



Title	照射野因子に関する研究(第2報) 核散物質のレ線皮膚障害に及ぼす影響
Author(s)	中西, 健一
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1961, 20(11), p. 2415-2424
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18502
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

照射野因子に関する研究（第2報） 拡散物質のレ線皮膚障害に及ぼす影響

京都府立医科大学放射線医学教室（主任 金田弘教授）

中 西 健 一

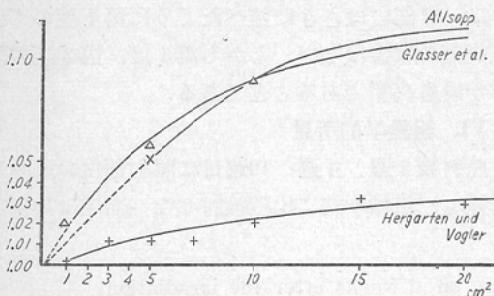
（昭和35年11月24日受付）

I.

周知のごとくレ線を照射した場合に皮膚の受けた線量、すなわち表面線量は、照射された空中線量に体内よりの散乱が加わつたものである。この散乱附加の割合は線質により異なることは言うまでもないが、照射野の大きさによって著しい差がある。照射野の大きさがある程度小さくなるに従つて、散乱附加率は減少し、表面線量も少くなるが、照射野の大きさがさらに小さくなれば、散乱附加は、もはや無視してよい程度にまで低下する。

Glasser et al¹⁾, Hergarten und Vogler²⁾, Allsopp³⁾ の研究では、第1図に示すごとく、照

Fig. 1.



射野が 5 cm^2 以下になれば散乱附加は殆んど無視してよい。すなわち照射野の大きさが 5 cm^2 までの場合には、散乱附加率による生物学的反応の差を考えてよい。

しかしこれ以下の大きさの照射野では、散乱附加による生物学的反応の差は考えられない。さらに注目すべき現象として、このような微小照射野

では、照射野の大きさが細小となるに従つて、生物学的反応は著しく軽微となる傾向が強く認められるのであつて、いわゆる照射野因子の効果が作用すると考えられる。

照射野因子 Field size factor については、既に1939年に MacComb⁴⁾ により指摘されてはいるが、その本態についての検討は、現在においても充分とは言えない。Kaneda^{5),6)} は円について幾何学的考察を行い、周辺の長さ l に対する面積 a の比は $2/r$ であることより、半径 r が小さくなるにしたがつて l/a は大きくなるので、照射野因子には周辺の長さ l が大きく関与するのではないかと推測するとともに、レ線生物学的作用のうち直接作用によるものよりも、間接作用によるものの占める部分が大きいのではないかと述べ、照射野に產生された毒性物質の照射野周辺よりの拡散と、拡散による稀釈を考えている。

谷川⁷⁾ は周辺の長さを異にする同一面積の照射野を用いて、同一線量のレ線を照射し、円に比し周辺の長さが 3.6倍の場合には組織学的に僅かではあるが差が認められ、7.2 倍では肉眼的にも差があるという興味ある結果を報告している。

著者は拡散物質である Hyaluronidase を用い、これを皮内に注射することによつて、はたして拡散による効果がレ線生物学的反応に影響するか否かを検討し、興味ある知見を得たので、ここに報告することにする。

II.

実験動物として体重約 2.5kg の白色家兎を用い、照射部位は腰部である。予め照射部位は剪毛

し、1cm直径の照射野にてA,B,C,Dの4カ所に同一条件にて照射した。この4コの照射部位は正方形に5cmの間隔をもつて居り、照射による相互の影響がないように考慮した。

A…照射のみ。

B…照射直前に生理的食塩水2ccを皮内に注射する。

C…照射直前にヒアルロニダーゼを注射する。

D…照射直後にヒアルロニダーゼを注射する。

ヒアルロニダーゼとしては持田製薬のスプレーを用い、生理的食塩水2cc中に1,000単位を含有するものを皮内に注射した。

照射条件は、装置として島津製清和号を用い、管電圧45K.V., 管電流3mA, 距離24mm, 濾過板を使用せず、線強度は12,660r毎分であつて、1回に30,000rを1cm直径の照射野にて照射した。

III. 肉眼的所見

a A部（照射のみを行つた部分）

照射後3日、ないし5日より、照射野に一致して紅斑が認められ、6～7日頃より軽度の肥厚が見られる。脱毛は早いものでは5日、遅いものでは10日頃に発現する。脱毛の後に糜爛が見られるが、これは早くて8日、遅いもので18日に認められた。しかしこの程度の糜爛はさらに進行することなく、間もなく乾燥し、痴皮を残すものが多い。12例中2例に2週目に照射野の中央に潰瘍を形成したものがあつた。潰瘍の辺縁はやや不正であつて、僅かではあるが堤防状の隆起があつた。

b B部（照射直前にNaClを皮内注射する）

この部の所見はA部と大きな差はない。照射後3～5日に紅斑が見られ、脱毛も5日ないし13日に現われる。この脱毛までの経過はA部と殆んど同じであるが、糜爛は僅かに遅れて発現する傾向を示している。1例に潰瘍形成が見られた。2週目の所見はA部と大きな差はない。

c C部（照射直前にヒアルロニダーゼを皮内注射する）

紅斑は3日、ないし7日に出現する。しかしその多くは1両日にして消失する。わずかに肥厚を伴っている。7日ないし13日にして全例に脱毛が認められるが、半数はそのまま治癒に向い、残りの半数に軽度の糜爛を生じ、間もなく痴皮を形成する。しかし潰瘍を形成したものはない。

d D部（照射直後にヒアルロニダーゼを皮内注射する）

この部の変化は照射直前にNaClを注射したB部と似た経過を示しているが、2週目の所見は他のどの部分よりも強いようである。

以上のごとく照射直前にヒアルロニダーゼを皮内注射した部位は、肉眼的に最も障害の程度が軽度であつた。これ等の皮膚の変化をStrandquist分類によつて、最も変化の著しい照射後2週に比較したものが第1表である。ここで注目すべきは、C部にはさきに述べたように第4度のごとき高度の障害はない。しかし第1度、第2度の障害が最も高率であることである。

VI. 組織学的所見

照射後2週、4週、10週目に照射部位の皮膚を切採し、組織学的に比較検討した。固定は10%フ

Table 1. Macroscopic findings of rabbit's skin on 2 weeks after the irradiation.

	I degree	II degree	III degree	IV degree
A Irradiation only	1	0	9	2
B NaCl intracutane injection directly before the irradiation	0	1	10	1
C Hyaluronidase intracutane injection directly before the irradiation	4	3	5	0
D Hyaluronidase intracutane injection directly after the irradiation	0	0	11	1

After the classification by Strandquist.

タルマリンを用い、パラフィンにて包埋し、ヘマトキシリン・エオジンの重染色を行つた。

1. 照射後2週

A（照射のみ）上皮層最下の基底細胞層では細胞は核濃縮し、その上部の有棘細胞層では細胞核の周囲に小空胞を生じているのが見られる。顆粒層では正常に比し顆粒が多量に析出されている。角質層には強度の肥厚が認められる。表皮の直下の真皮に照射された範囲にわたつて、中等度の淋巴球及び肥脾細胞の浸潤が認められる。同じくこの部の毛細血管に赤血球の充盈が見られる。肥脾細胞の出現は表皮の直下のみならず、皮膚と筋層のなかばまで及んでいるが、膠原線維には異常を認めない。

A' 照射された皮膚の各域にわたつて真皮に及ぶ壞死が認められ、上皮層は崩壊してここに潰瘍を形成している。その表面はエオジンに濃染する崩壊物質によつて被われ、この壞死性の痴皮は、内部の組織とは、好酸性白血球並びに少数の中性多核白血球の浸潤によつて明瞭に分割されている。この潰瘍直下の真皮には僅かな線維芽球及び毛細血管の新生を伴なう貧弱な肉芽組織の形成が見られる。

B（照射直前生理的食塩水を皮内注射する）潰瘍の上部を形成する痴皮はA' と変りはないが、その直下真皮に於ける好酸性白血球、中性多核白血球及び肥脾細胞等の浸潤がA' に較べてはるかに著しい。またその部の肉芽組織中の線維芽球の集合や毛細血管の新生は、より強力である。これに相応して潰瘍の周辺部に於ける上皮層直下の浸潤もA' よりもはるかに強く顯われている。

C（照射直前ヒアルロニダーゼを皮内注射する）潰瘍の痴皮の直下に上層の硝子化した菲薄な肉芽組織をへだてゝ、筋層が接着しており、筋層中及び潰瘍周辺の真皮中の瘢痕形成は、今までになく旺盛を極めており、多数の幼弱な線維芽球が、肥脾細胞を伴つて緊密な組織構築を営む像が見られる。豊富な瘢痕形成は筋層及びその直下にもあらわれ、上層に対しては痴皮を以つて分割されると共に、その組織欠損を補う組織反応は極め

て著しいものがある。

D（照射直後ヒアルロニダーゼを皮内注射する）組織反応はBの夫に準じている。即ち分割された痴皮の下に肉芽組織の新生が見られるが、Cに認められたような旺盛な肉芽組織の新生は見られない。

2. 照射後4週

A（照射のみ）組織の崩壊々死は非常に深層にまで波及し、潰瘍直下の細胞浸潤、肉芽形成等の防衛反応は弱く、唯潰瘍周辺部に乏しい浸潤細胞の反応が僅かに認められるのみである。

B（照射直前生理的食塩水を皮内注射する）この所見もAと同じく表層に於ける壞死は甚しく筋層にまで及んでいる。

C（照射直前ヒアルロニダーゼを皮内注射する）痴皮直下の部分は陳旧な瘢痕組織により埋められ、核要素に富む膠質線維部は厚く、時間の経過に従う瘢痕の形成が著しい。この瘢痕形成の直下では筋層に2次的な筋線維の萎縮が認められる。潰瘍の周囲の真皮内には細胞浸潤は見られないと。

D（照射直後ヒアルロニダーゼを皮内注射する）Bにみられる変化に準ずる。

3. 照射後10週

A（照射のみ）痴皮は既に剝離して上皮層の再生は略々完成に近いが、一部に於いてはその層いまだ菲薄で、基底細胞層の未だ完全でない部分が見受けられる。かかる上皮層の下では瘢痕組織としての膠原線維が充実しているが、毛囊、其の他の皮膚附属器は全く消失して、再生の様相を示さない。瘢痕形成並びに線維化は筋層及びその直下にも著しく、一部硝子化に傾いた横紋の不明瞭な筋線維を密に取り囲んでいる。

B（照射直前生理的食塩水を皮内注射する）Aに於いて見られる諸変化と殆んど変りがない。

C（照射直前ヒアルロニダーゼを皮内注射する）同じく痴皮は剝脱して上皮層は潰瘍面を全く被いつくし、基底細胞層の完成も略々完全に近い。その直下は緊密な膠原組織に充たされ、筋層に至るまで極めて緻密な配列を示している。筋線

維は極く僅かに硝子化した部分を伴うのみで殆んど正常である。

D（照射直後ヒアルロニダーゼを皮内注射する）Bの所見に準ずる。

以上のごとくヒアルロニダーゼを照射直前に皮内注射したものにおいて、肉眼的にも、組織学的にも皮膚障害の程度が最も軽度であるのみならず、回復過程における組織反応もまた最も著明であつた。しかし同じくヒアルロニダーゼを用いても、これを照射直後に使用した場合には、拡散物質による効果が認められなかつた。この事実は照射野に產生された毒性物質は、照射されることによつて直ちに產生され、しかも短時間の間に細胞または組織に作用し、障害を与えるものであることを示している。またこの毒性物質が、ヒアルロニダーゼのごとき拡散物質にて容易に拡散され、照射局所における濃度が稀釈されるものであると推測される。われわれは放射線の効果に蓄積作用のあることを知つている。この蓄積作用は皮膚にありても認められているが、この蓄積は毒性物質のごときものが照射局所に停留して蓄積するものではなく、組織学的障害の蓄積であることも想像し得る。

V.

照射野因子という興味ある問題については著者の調査した範囲では MacComb をもつて嚆矢とする。しかしその本質について深く検討を加えたものはすくない。

また照射野因子について確たる定義を下したものも見当らない。一般にわれわれが深部治療に用いている照射野の大きさは、5cm² 平方が最小の限度であり、最大は 15cm² 平方であろう。この範囲に於ける照射による皮膚障害の差は、空中線量に対する表面線量の割合、すなわち散乱附加率の差によるものと考えられている。しかし Glasser et al., Hergarten und Vogler, Allsopp の測定のごとく、2 cm² 以下になれば散乱附加率は無視してよい程度にまで低下するから、2 cm² 以下の微小照射野による皮膚反応の差異は、もはや散乱附加率の差によるものではなく、他の因子の効果

を考えなければならない。したがつて、照射野因子とは 2 cm² 以下の微小照射野に作用する特異の効果と定義すべきものであると考える。

このような微小照射野による生物学的反応の差異を検討したものを文献により考察すると MacComb は照射野の大きさ 0.5cm 直径まで閾値紅斑量について述べて居り、Erskin⁸⁾ は皮膚紅斑量は 1 cm² にて 2,500 r 12cm² にては 800r とかなり大巾な値を出している。MacKee⁹⁾ は 10 × 10cm より 0.2 × 0.2cm に至る種々なる照射野の大きさについて検討しており、10 × 10cm の閾値紅斑量は 100KV にて一時照射 300r であるが、1 × 1cm では 350r, 0.2 × 0.2cm では 1,000r を要するといふ。

Goldberg¹⁰⁾ は 120KV のレ線にて、1 cm 直径より 0.1cm 直径に至る種々なる微小照射野について、照射野の大きさと閾値紅斑量の関係を検討し、1 cm 直径では一時照射 510r であるが、0.5 cm では 1,360r, 0.1cm では 3,060r であるという。Belisario¹¹⁾ は直径 5cm, 2.5cm, 1cm の照射野について閾値紅斑量を求めており、Joyet und Hohol¹²⁾ は 100cm² より 1 cm² に至る正方形の種々なる大きさの照射野にて人体皮膚に照射し、分割照射時の総表面線量の対数は、照射野の大きさに逆比例すると記している。

奥¹³⁾ は照射野因子の作用限界を直径 1.5cm 以下とし、家兎耳翼に 5,000 r ~ 50,000 r の種々なるレ線量を一時照射し、脱毛並びに皮膚炎を来たすに要する閾値線量を求めている。また同様のものに近藤¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾ の実験がある。松沢¹⁷⁾ はマウスにレ線皮膚癌を形成せしめるには、照射野直径の大きさが発癌率に影響し、0.5cm 直径にては発癌は難しいが、照射野が直径 1cm, 1.5cm, 2cm と大きくなるに従つて、10%, 38%, 44% と発癌率が上昇すると述べている。

金田は篩照射法の研究において、篩照射法によれば、何故に普通照射法の数倍に相当する。大量のレ線照射に皮膚が耐えるかの問題を追求し、これは篩の個々の穴が小さいことによるもので、照射野因子の効果であると考え、照射野因子を導入

すべき限界を直径 2 cm としている。またさらに円について幾何学的に考察し、周辺の長さ l に対する面積 a の比は $2/r$ となり、半径 r が小さくなるにしたがつて、 l/a が大きくなり、照射野因子には周辺の長さが大きく作用するのではないかと推測している。これに関連して谷川の行つた実験は、面積を等しくし、周辺の長さを異にする種々なる単一照射野にて、同一線量を照射し、皮膚反応を肉眼的ならびに組織学的に検討したものであつて、周辺の長さが照射野因子の効果に大きく影響するものであることを実証している。

照射野因子について周辺の長さを考慮したものに Jolles and Mitchell¹⁹⁾ があり、180KV のレ線による皮膚耐線量 (T.D) を次の式にて求めている。

$$T.D = 100 \sqrt{\frac{周辺}{面積}} \left(70 - l^{0.67} \right)^{54}$$

また Cohen²⁰⁾ は

$$\text{照射野因子} = \left(\frac{10}{\text{直径}} \right)^{0.33} = \left(2.5 \frac{\text{周辺}}{\text{面積}} \right)^{0.33}$$

このように照射野因子には周辺の長さが大きく作用するものとすれば、レ線生物学的作用には、直接作用よりも間接作用の占める部分の方が大きいと考えないと説明が苦しくなる。金田は照射野に產生された毒性物質が、照射野周辺より拡散し、拡散することによって稀釈され、照射局所に照射された線量に相当すると考えられる生物学的反応が起つて来ないのではないかと推測している。

著者はこのような推測の妥当性を検討する目的にて、拡散物質であるヒアルロニダーゼを用い、これを家兎の皮内に照射直前に注射した部位と、直後に注射したもの、生理的食塩水を同じく皮内注射したものと、單に照射のみを行つた部位を肉眼的、組織学的に比較観察し、照射直前のヒアルロニダーゼ皮内注射は照射による皮膚障害を著しく軽減せしめるものであることを知つた。Jolles²¹⁾ は皮膚移植によつて間接作用を検討し、興味ある結果を得ているが、照射直後にヒアルロニダーゼを皮内注射した場合にも皮膚反応軽減に効果があつたと述べている。著者の行つた実験結果では、拡散物質を照射直前に注射した場合においてのみ、著しい効果が見られたが、直後の注射では

照射のみを行つた対照部との間に大きな差異が認められなかつたのである。

VI.

レ線照射に際し照射野が 2 cm² よりさらに小さくなるに従つて、いよいよレ線による生物学的反応が軽度となる興味ある現象が認められる。散乱附加率は照射野が 2 cm² 以下になれば殆んど無視してよいから、この現象は散乱附加率の差によるものではなく、照射野周辺の長さに關係し、いわゆる周辺因子の影響をうけるものと考えられる。

周辺因子を考慮すれば照射野に產生された毒性物質が周辺より拡散し、照射された線量に相当すると考えられる生物学的反応が、照射局所に起らなかつたのではないかとの推測が成立する。

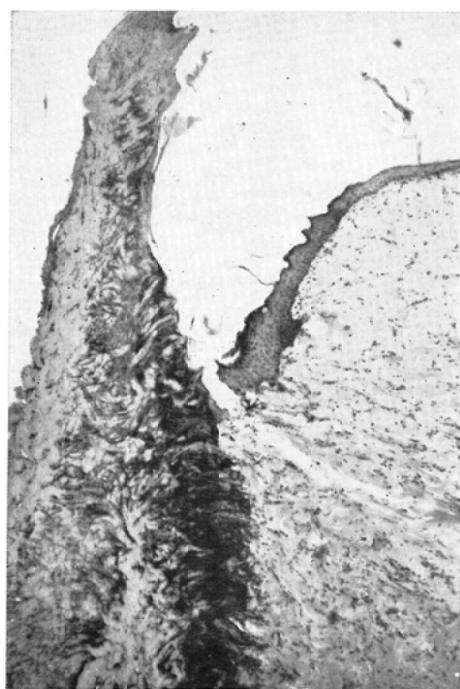
著者は 1 cm 直径の微小照射野にて照射した場合の皮膚反応に及ぼす拡散物質の影響を検討し、照射直前にヒアルロニダーゼを皮内に注射した場合には、照射直後に注射した場合に比し、皮膚障害の程度が著しく軽微であることを知り得た。この結果はレ線生物学的用のうち、直接作用によるものよりも間接作用の効果による部分が少くないことを示すものである。

組織学的検討に關し御教示賜つた本学中央検査室三宅清雄講師に深甚なる謝意を表す。

附記 本研究は文部省科学試験研究費の補助によるものなることを記し、謝意を表す。主任研究者 金田弘

文 献

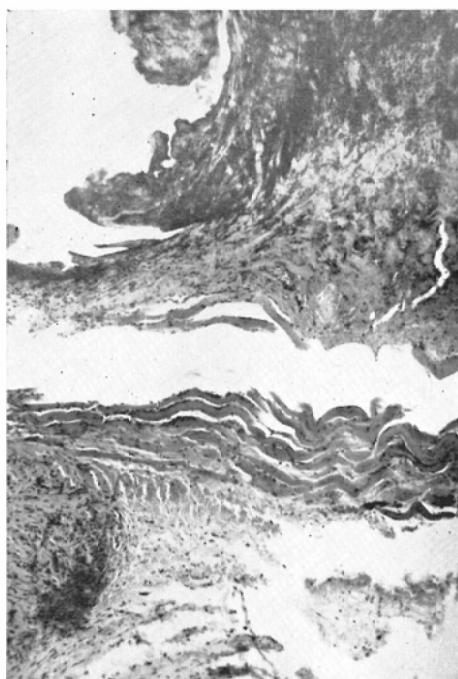
- 1) Glasser et al.: Physical Foundation of Radiology. 1954. Hoeber — 2) Hergarten und Vogler: Strahlentherapie 87, 1952, 487. — 3) Allsopp: Brit. J. Radiol. Supplement 5, 1953. — 4) MacComb: Am. J. Roentg. 41, 1939; 437.
- 5) Kaneda: Med. J. Shinshu Univ. 1, 1956: 243. — 6) Kaneda: Med. J. Shinshu Univ. 1, 1956, 249. — 7) 谷川: 日本医学会誌, 20, 1960, 885. — 8) Erskin: Practical X-Ray Treatment 1941. The Bruce Pub. Co. — 9) MacKee: Arch. Dermat. and Syphil. 47, 1943, 657. — 10) Goldberg: Arch. Dermat. and Syphil. 49, 1944, 346. — 11) Belisario: Brit. J. Radiol. 22, 1947, 405. — 12) Joyet und Hohl: Fortsch. a. d. Geb. d. Röntg. 82, 1955, 387. — 13) 奥: 第17回日本医学会総会, 1958. — 14) 近藤: 日本医学会誌, 16, 1956, 955. — 15) 近藤: 日本医学会誌, 16, 1956, 1069. — 16) 近藤: 日本医学会誌, 17, 1957, 21. — 17) 松沢: 日本医学会誌, 17, 1957, 893. — 18) 金田: 日本医学会誌, 18, 1958, 614. — 19) Jolles and Mitchell: Brit. J. Radiol. 20, 1947; 405. — 20) Cohen: Brit. J. Radiol. 22, 1949; 160. — 21) Jolles and Greening: Brit. J. Radiol. 31, 1958, 136.



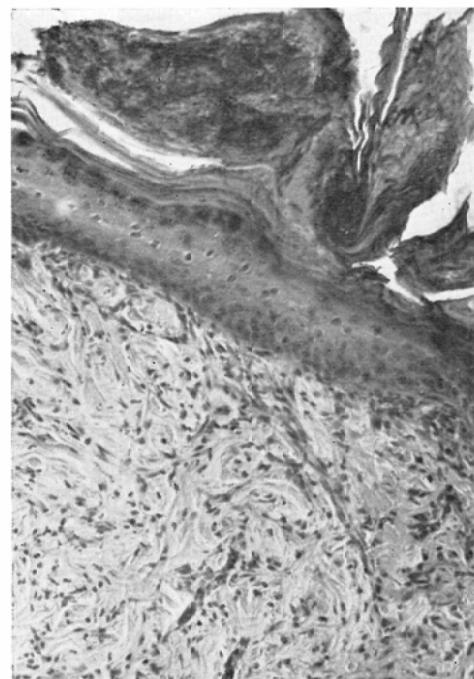
1



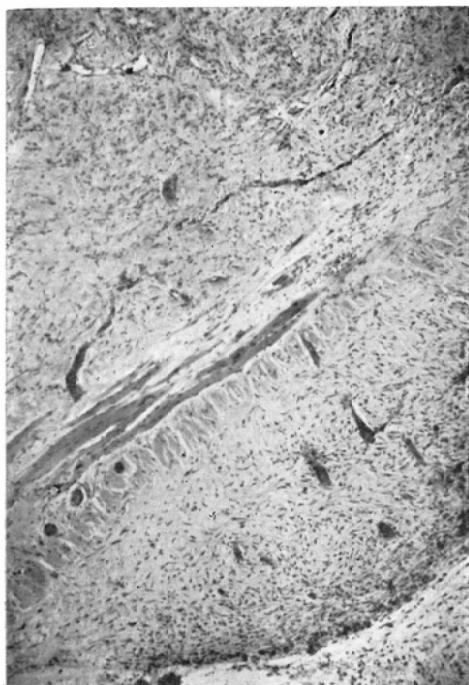
2



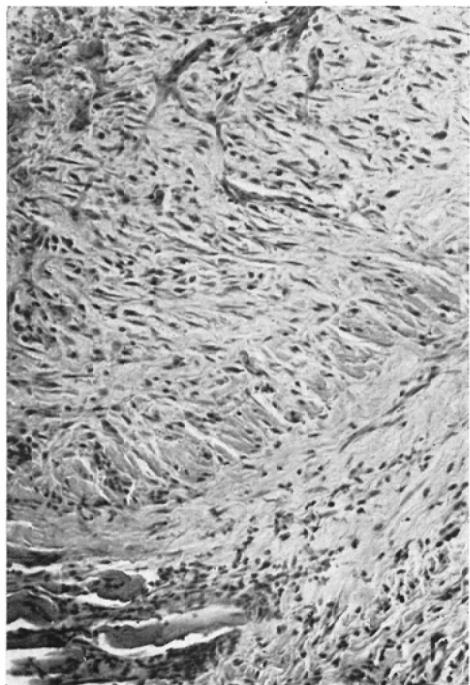
3



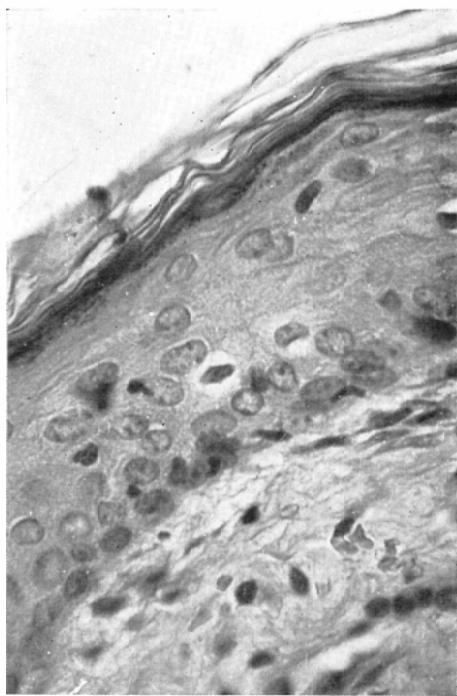
4



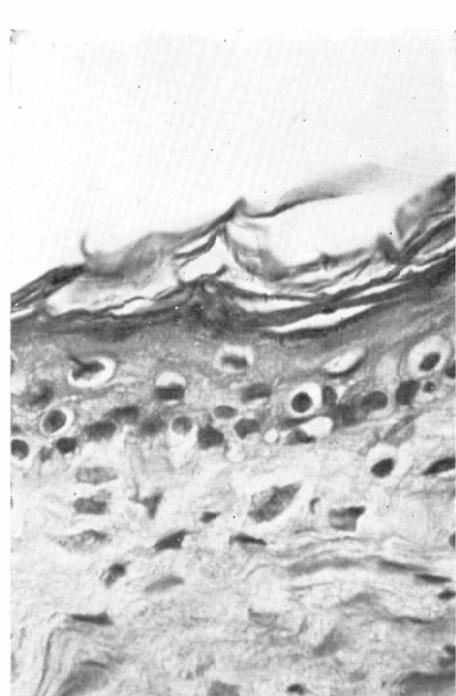
5



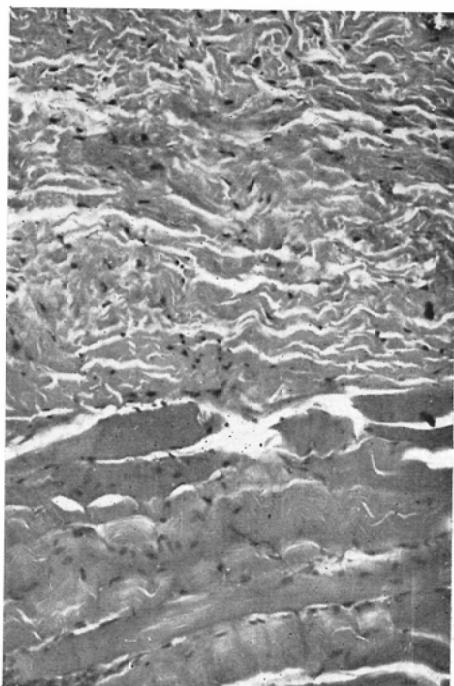
6



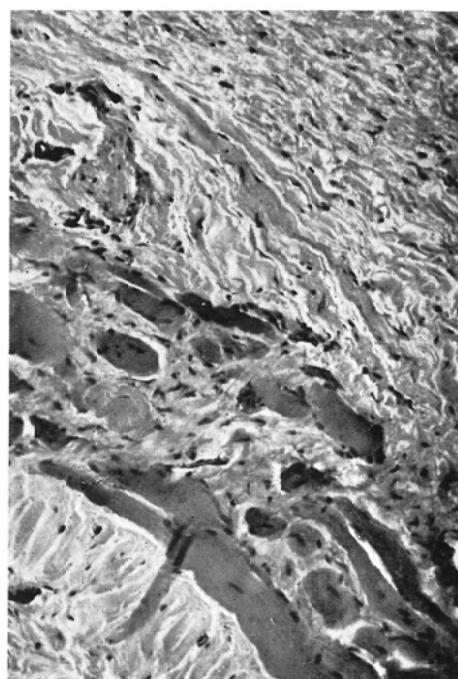
7



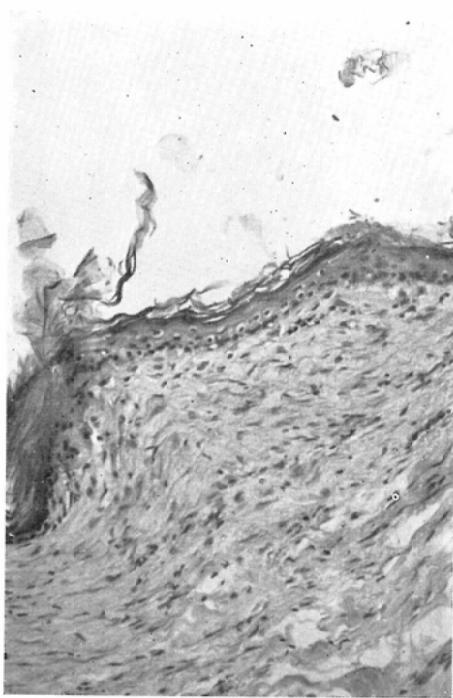
8



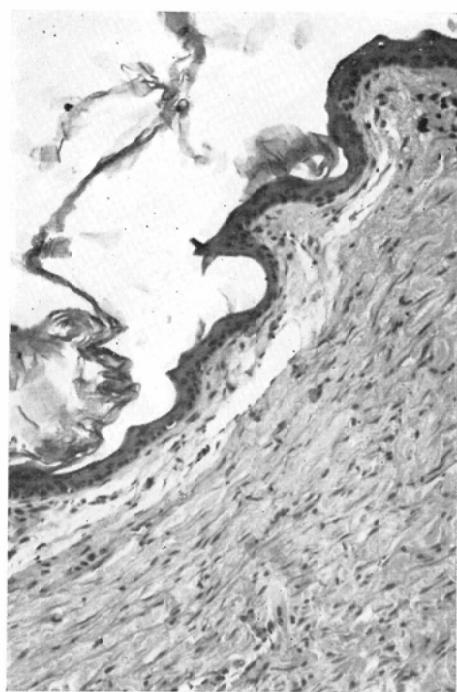
9



10



11



12

Explanation of figures

- 1) Rabbit lumbar skin two weeks after application of 30,000r of X-rays only. Note necrotizing crustformation of epidermis and slightly increased inflammatory cellularity in its deeper layer. (H.E. 4×10)
- 2) A part of Fig. 1. Note increased inflammatory cellularity. (H.E. 10×10)
- 3) Rabbit lumbar skin two weeks after application of X-ray and intracutaneous pretreatment of hyaluronidase immediately before irradiation. Note slightly increased inflammatory cellularity under the crust demarcated with numerous heterophil leucocytes. (H.E. 4×10)
- 4) A part of Fig. 3 A margin of crust formation. Note reactively thickened connective tissue and proliferation of collagene fibre. Directly under epidermis. (H.E. 10×10)
- 5) A deeper part of Fig. 3. Note a scar above and below muscular layer. (H.E. 4×10)
- 6) A enlarged part of Fig. 5. (H.E. 40×10)
- 7) Rabbit lumbar skin epidermis ten weeks after application of X-ray and intracutaneous pretreatment of hyaluronidase immediately before irradiation. (H.E. 40×10)
- 8) Rabbit lumbar skin epidermis ten weeks after application of X-ray alone. (H.E. 40×10)
- 9) Skin from rabbit lumbar region ten weeks after application of X-ray and intracutaneous pretreatment of hyaluronidase immediately before irradiation. Note old scar tissue. (H.E. 10×10)
- 10) Skin from rabbit with same handling but posttreatment of hyaluronidase instead of preinjection. Note increased destruction of muscular layer. (H.E. 10×10)
- 11) Skin from rabbit with irradiation only (after ten weeks). Note incomplete healing of epidermis especially basal layer. (H.E. 4×10)
- 12) Skin from rabbit ten weeks after application of X-ray and posttreatment of hyaluronidase. Note incomplete healing with very thin epidermis layer. (H.E. 4×10)

Studies on Field Size Factor (2nd Report)
Influence of diffusible substance on the injury of the
irradiated rabbit's skin

By

Kenichi Nakanishi

Department of Radiology, Kyoto Prefectural Medical University
(Director: Prof. Dr. H. Kaneda)

A field size factor seems to be affected by the diffusion of a toxic substance delivered within the irradiated area. Therefore it is assumed that when hyaluronidase is injected intracutaneously as a diffusion stimulating agent, the skin injury caused by a large dose of X-ray may be alleviated.

These experiments were carried out to assure this point.

A series of experiments were performed setting four small irradiation fields of 1 cm in diameter on a hip of a rabbit with a distance of 5 cm between each area enough to avoid the indirect effect from reciprocal adjoining areas.

Physical conditions: tube voltage 45 kV, tube current 3 mA, f.s.d. 2.4 cm with a dose rate of 12,660 r per minute without additional filter. 30,000 r were given with a single irradiation and each area such as A,B,C and D was treated as follows.

A area.....Irradiation only

- B area.....Intracutaneous injection of NaCl solution immediately before the irradiation
- C area.....Intracutaneous injection of hyaluronidase immediately before the irradiation
- D area.....Intracutaneous injection of hyaluronidase immediately after the irradiation

As indicated on the Tab. 1, the macroscopic findings were slightest in C area on two weeks after the irradiation and also the same results were observed microscopically.

These result suggest that the biological reactions in the irradiated area are mainly caused by a toxic substance or an indirect actioning substance in other words, delivered within the irradiated field which can be diffused.