



Title	放射線脊髄症の実験的研究
Author(s)	金子, 稜威雄; 松島, 英乃; 山田, 輝代
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1979, 39(9), p. 1000-1006
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18522
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

放射線脊髄症の実験的研究

東邦大学医学部放射線医学教室

大橋病院放射線科（主任：森谷 寛教授）

金子稜威雄 松島 英乃 山田 輝代

（昭和53年10月23日受付）

（昭和54年5月24日最終原稿受付）

Experimental Study on Radiation Myelopathy

Itsuo Kaneko, Hideno Matsushima and Teruyo Yamada

Dept. of Radiology Sch. of Med. Toho Univ.

Ohashi Hospital Meguro-Ku Tokyo 153 Japan

(Director: Prof. Hiroshi Moriya)

Research Code No.: 404

Key Words: Radiation myelopathy, Capillary densities

Experimental radiation myelopathy was carried out using rats. This studies were done referring the effect to skin, the body weight, the status of the paralysis and the capillary densities of the cervical cords.

The quadriplegia was seen on the animals which were irradiated over 4000 rad. The vacuoal degeneration was observed on the cervical cords which were irradiated over 4000 rad. The capillary densities of gray matter and white matter decreased finally in proportion to the irradiation dose. The vacuoal degeneration was recognized on the cervical cord in which the capillary density decreased to under 70 per cent of normal density.

Decrease of the capillary density is seemed to be the one of the cause of the paralysis.

I. はじめに¹

東邦大学大橋病院開設以来現在までの14年間に、疑症1例を含む3例の放射線脊髄症を経験した。この放射線脊髄症は Reagen¹¹ らによって臨床的に、1) Lhermitte's sign を示すもの、2) paraplegia または quadriplgia を示すもの、3) Brown-Séquard 症候群様の症状を示すもの、および、4) flaccid type のものに分類されている。これらの症状が放射線による脊髄症であると診断する場合には照射野の中に神経組織が含まれていたことが必要条件となる。放射線脊髄症の発生機

序としては不明の点も多いが津屋ら^{2,3}のべているように、1) oligodendroglia および Schwann 鞘、2) astrocyte、3) neuron、4) 血管系などに対する一次的影響の結果であろうと推定されている。我われは脊髄の耐容線量が皮膚のそれと類似しているばかりでなく放射線潰瘍の発現時期や経過にも類似性がみられることから、脊髄内あるいは、それをとりまく微小循環系の放射線による障害が放射線脊髄症の一要因であろうと推定し動物実験を行った。

II. 実験材料および方法

1. 実験動物 6～8週齢の Wister 系ラットの雄95匹を用いた。

2. 照射、X線発生装置：島津深部治療用X線装置 (SHT 250M-2) 測定器：Siemens universal dosimeter (Medget thimble chamber) および東芝ガラス線量計 Mix-D ファントムを用い、ラットモデルを作成し、その頸髄の位置にガラス線量計を置き線量を測定した。また、ガラス線量計と同位置に universal dosimeter の chamber を置き変えて線量測定を行った。その結果線量率は320R/min であって、両測定器での差は認められなかった。測定時および照射時のX線電圧は200kVp、附加フィルターは0.5mmCu+0.5mmALである。照射部位：第II頸椎から第VII頸椎とし、その照射野として $2.0\text{cm} \times 0.7\text{cm}$ の矩形を設定した。この照射野の決定にはX線写真を用い照射野の形状および大きさが適当である事を確認した。照射は背腹方向で行った (Fig. 1) f (conversion factor)=0.96とした。照射量は500, 1,000, 2,000, 4,000, 6,000, 8,000, 10,000radとした。

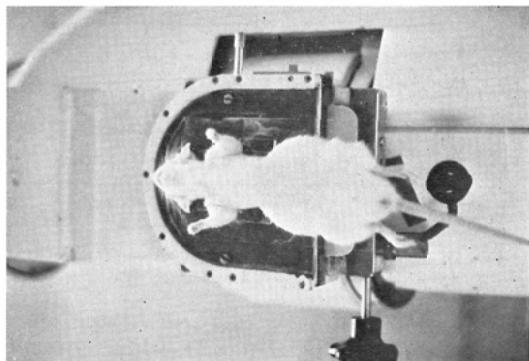


Fig. 1 The experimental set-up for locally irradiation of spinal cord.

3. 観察、照射前および照射後1週目から15週目までを体重、照射部位の状態のほか麻痺の状態については四肢別に観察した。また、血管内に墨汁を注入しその後屠殺して病理標本を作成した。血管密度の計測には標本厚は $6\mu\text{m}$ が適当であったので切片は $6\mu\text{m}$ 厚とし、墨汁と他の組織を識別するため H.E 染色を行った。標本上墨汁およ

び H.E に染らず細胞の脱落あるいは欠損と認められる部位を空胞変性とし、その量の多さを+、++と表現した。

4. 血管内墨汁注入、墨汁（濃った墨）を濾過し、濾液20ml に対してゼラチン1g を加える。これをゼラチンが完全に溶解するまで加熱し溶解後液温40°Cに低下するのを待って左心室から注入 (Fig. 2)。このため実験動物をあらかじめネンブタール1ml/kg の腹腔内注射によって麻酔し、左心室が露出するよう開胸した。

5. 血管密度の算出、脊髄内血管密度と麻痺あるいは標本上にみられた空胞変性の量とに関係が見出されるか否かを調査するため血管密度の量的変化を算出した。墨汁で血管を造影した標本 (Fig. 3) 上の目的部位を一辺 $500\mu\text{m}$ の正方形で区画し、その区画内に縦横10等分、すなわち1眼

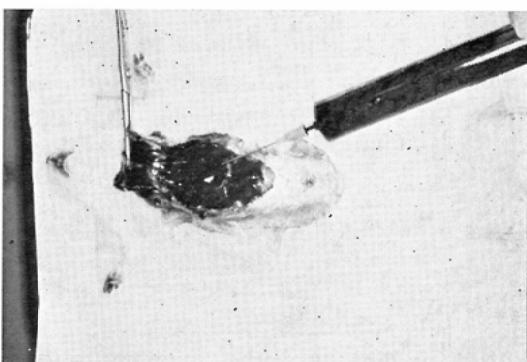


Fig. 2 The indian ink was injected through the right ventricle of heart for angiography.

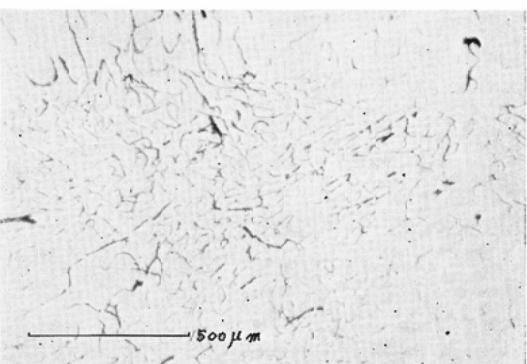


Fig. 3 The photomicroangiograph of spinal cord ($\times 100$)

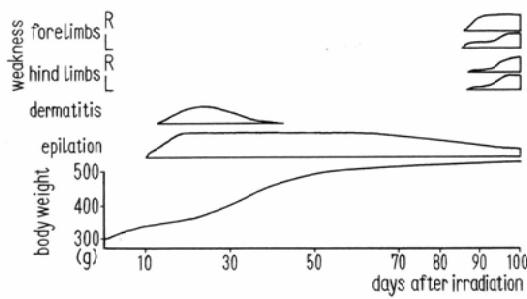
$50\mu\text{m}$ の格子を設定した。この眼数（100眼）のうち血管陰影の存在する眼を算えあげ、その100分の1を粗密度とした。粗密度はポアソン分布の $x=0$ における確率により補正し、平均値および標準偏差を求めた。

III. 結 果

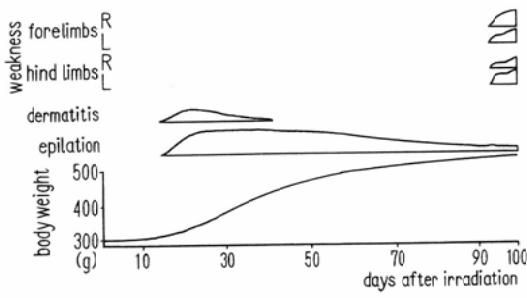
1. 照射野内の皮膚変化、放射線皮膚炎や脱毛はX線照射後10日目頃から観察され、両者間での発現時期の差は認めなかった。さらに照射量と皮膚炎あるいは脱毛に至る潜伏期間との間にも関係を認めなかった。しかし皮膚炎の強さ、脱毛の多さと照射量とでは照射線量の多いものほど変化も強く、また長期に亘った。脱毛の回復は皮膚炎の回復より遅れた (Fig. 4a~e)。

2. 照射後の体重変化、成長期にあるラットであるが照射線量の増加とともに体重増加は遅くなつた。8,000rad 照射では遅れは顕著となり、10,000rad 照射では体重増加はほとんど停止した (Fig. 4 c~e)。

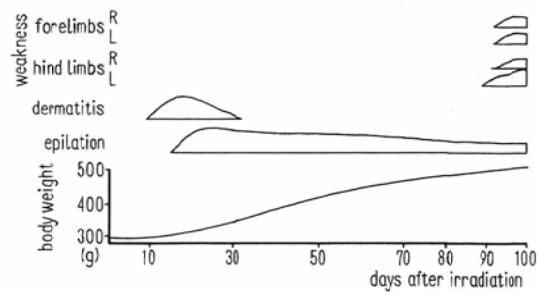
3. 照射後に現われた麻痺症状、四肢の運動異常が次第に明瞭となつたが、これは主として後肢



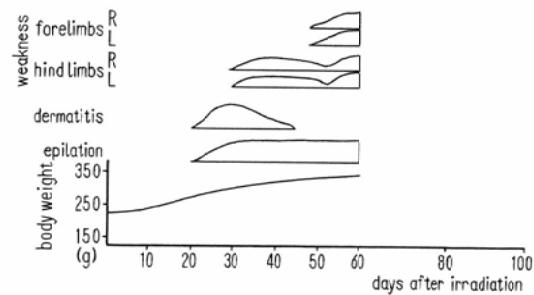
a) : 4,000rad single irradiation



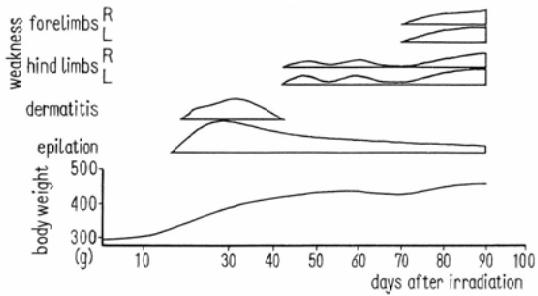
b) : 6,000rad single irradiation



c) : 8,000rad single irradiation



d) : 10,000rad single irradiation



e) : 10,000rad irradiation with five eqnal fractio-
nations.

Fig. 4 The time courses of increasing body weight, of incidence of epilation, dermatitis, unusual movements of hind limles and forelimbs after irradiation of x-rays.

の弛緩性麻痺によるものと思われる。麻痺の強さはラットを背位にし、自力で伏位になるまでの様子と水槽内での強制運動の様子から推定した (Fig. 5)。

2,000rad 以下の照射線量では麻痺は出現しなかつた。4,000~8,000rad の照射線量では照射から麻痺出現までの潜伏期間は照射線量の多いもの

は短い傾向にあったがその差は僅であり、いづれも90日前後である。麻痺出現から進行が停るまでの期間には差はなかった (Fig. 4a～c)。10,000 rad の照射線量では潜伏期間は30日であった (Fig. 4d)。また10,000rad を5分割し5週に分けて照射してみたが潜伏期間は最後の照射から40日であった (Fig. 4e)。麻痺の出現部位では左右差は認めないが、前肢と後肢では潜伏期間の異なるものがあった。即ち8,000rad の照射線量ではごく僅か後肢の麻痺出現時期は早くなり、10,000 rad の照射線量では潜伏期間の差は20日となり、10,000rad 5分割照射では、その差は30日となつた (Fig. 4 c～e)。後肢の麻痺の出現から麻痺の固定するまでのあいだに一度ならず症状の寛解する時期があった (Fig. 4 d, e)。後肢の麻痺が増強するにつれて下痢がみられた。全身衰弱から死ぬ動物があったが麻痺のための摂食不能が原因と思われる。下痢は栄養状態低下による2次的なものと考える。

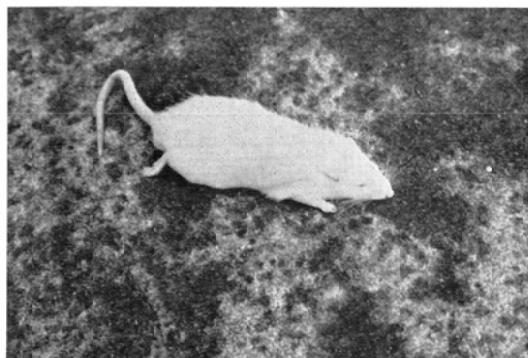


Fig. 5 The picture shows flaccid paralysis of the hind limbs appeared after 10,000rad single irradiation.

4. 脊髄病理標本、正常ラットの脊髄では、墨汁によって充たされた血管内腔を血管密度としてみると、灰白質の血管密度は白質のそれに較べて約10倍高い (Fig. 6)。

照射ラットの脊髄の灰白質、白質を中心に小出血、空胞変性を主として観察してみると、2,000 rad の照射線量では異常を認めなかつた。4,000～6,000rad の照射線量では小出血、血管拡張、蛇

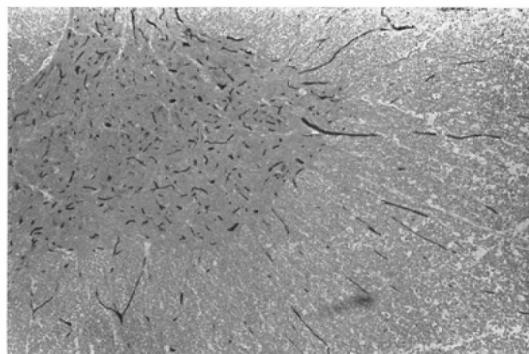


Fig. 6 Photomicroangiograph of spinal cord by injections of H.E. and Indian ink (100). Normal capillary density in the gray matter and white matter was seen.

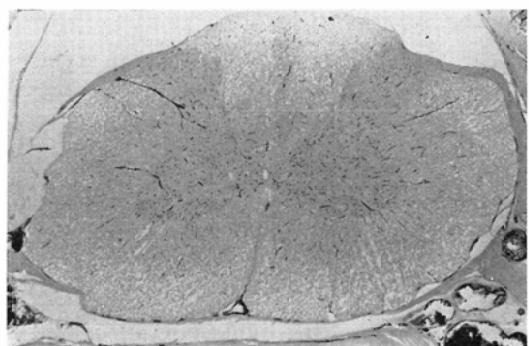


Fig. 7 Cervical cord of two weeks after 6,000rad irradiation ($\times 40$). Small hemorrhage, dilatation, tortuosity and stenosis of the capillary were seen on the picture.

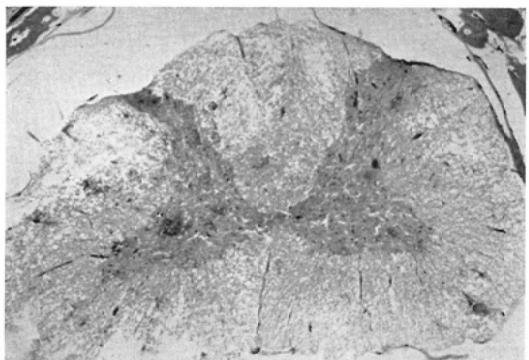
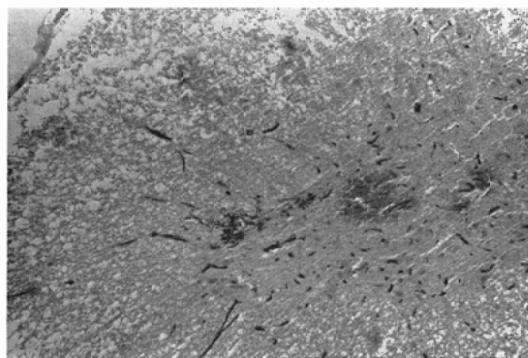


Fig. 8 Irradiated cervical cord, nine weeks after 10,000rad irradiation ($\times 40$). Many small hemorrhages, disappearance of capillaries and vacuolar degeneration were remarkably seen in the cord.

Fig. 9 The enlarged picture of Fig. 8 ($\times 100$).

行、狭窄が生じている (Fig. 7). さらに照射線量の多い場合は多数の小出血のほか、血管消失、空胞変性などの変化が観察された (Fig. 8, 9).

5. 血管密度変化、脊髄の灰白質および白質の血管密度と照射後のそれぞれの血管密度との比を求めてみると、照射後2週目から4週目では照射線量2,000~6,000radの場合、白質内の血管密度は増加した (Fig. 10g, h). 2,000radの照射量ではその後血管密度は減少し (Fig. 10a, b), 正常に復したが正常値以下になる事はなかった (Fig. 10i). 4,000rad以上の照射線量では一時的な血管密度の増加の後正常値以下になり (Fig. 10c, d), 特に8,000rad, 10,000radの照射線量ではその傾向は顕著で、10,000radの照射線量では血管密度は照射後10週目で正常値の約20%にまで低下した (Fig. 10e, f). 照射による血管密度の変化を灰白質、白質に分け、さらに白質を前索内、側索内、後索内に分けてみると各部位でわずかの差を

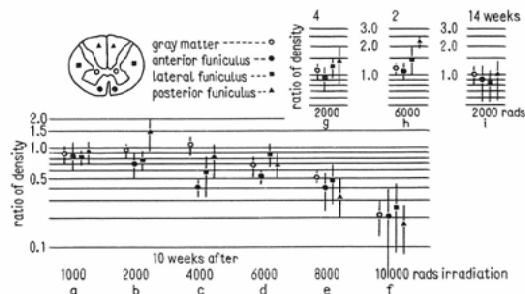


Fig. 10 Calculated ratio of vascular density in the irradiated cervical cord.

認めた。灰白質内の血管密度の照射による低下は白質内のそれに較べて少く、白質内では後索内の血管は前索、側索内の血管に較べて照射による影響は強かった (Fig. 10e, f).

空胞変性と血管密度との関係をみると、血管密度が正常値以下になる4,000rad以上照射線量では白質内に空胞変性が出現した。灰白質内には10,000radの照射線量では空胞変性が認められたが8,000rad以下の照射線量では認められなかつた。白質内各部での空胞変性の量の差は認められなかつた。灰白質、白質内ともに血管密度の低下が約70%を割ると空胞変性が認められた (Fig. 11).

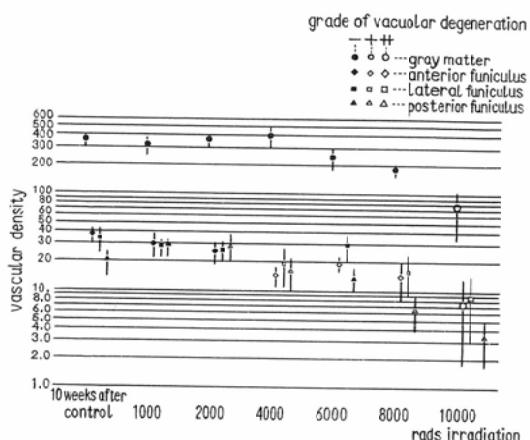


Fig. 11 Relation between vacuolar degeneration and vascular density.

IV. 考 案

放射線脊髄症が最初に報告されて³⁾から現在まで40年近く経過しているがその間、多くの臨床報告がみられる⁴⁾⁵⁾。我々も過去10年間に3例の臨床例を経験した。放射線脊髄症は臨床的には4つのTypeに分類されており、種々の原因が推定されている²⁾⁶⁾。このうちType II, すなわちparaplegiaあるいはquadriplegiaを示すものの原因としては脊髄の血管に対する放射線の影響によって生ずるinfarctionに基くもの⁶⁾と考えられている。実際、放射線による皮膚障害や消化器、特に小腸や大腸の晩期障害の経過をみると、照射線

量、潜伏期間、発症後の経過等多くの類似点を見出す²⁾ことができる。そこで、この実験においては主として脊髄内微小循環系の変化をとおして麻痺の状態や脊髄の病理標本の変化を観察した。

従来照射による皮膚変化や脱毛の有無などについては多くの先駆者³⁾がおり、障害の解析方法も考案されている。今回の実験では正確に実験動物の頸髄に照射を行う事が最も重要な課題であったが、普通の照射法では皮膚、筋、頸髄以外の脈管、神経、椎骨を含んでしまう。そこで今回の実験に先きだって、食道に対しての照射を避けるため頸部側方向からの照射を試みたが固定の困難さのために結局後前方向での照射を行うことにした。従って食道も脊髄とほぼ同量の照射線量を受ける事になってしまった。その結果、食餌の摂取量が減少し、栄養の低下による全身状態や局所の障害からの回復のおくれを考慮しなければならなかった。しかし、今回の実験では照射野は小さいが、皮膚、脱毛などの照射による変化は多くの報告²⁾³⁾と一致していた。

体重増加の遅れは照射線量と比例していたが、食道照射のためか、全身的影響のためか、麻痺によるためのものかははっきりした区別はつけられない。しかし、大線量では麻痺が強く摂餌行動も困難な様子なので主たる原因は麻痺によるものと考えられる。

麻痺は中等度の照射線量では前後肢ともほぼ同時に、大線量では後肢からはじまった¹⁾⁹⁾¹⁰⁾。照射線量と麻痺の発現との関係をみると、今回の実験では4,000rad以上の照射線量で麻痺がみられたが、動物実験ではほぼこれと同様の報告¹⁰⁾がある。また、柄川ら⁶⁾が述べているようにNSDを神経組織に対して用いる事が可能であるならば、臨床例との照射線量の関係を一元化することが出来よう。ちなみに、2、3の報告²⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾について調べてみるとNSDとして1,150rad～1,850radと非常に幅が広い。しかし、これらのいずれも前述の動物実験によるものよりも少い線量である。この差の原因の1つはその照射野の大きさによるもの⁹⁾¹²⁾と考えてよいであろう。

病理変化について動物実験の報告では、麻痺の出現時期にglial cell, oligodendroglial cellの減少などが、特に後索、側索に現われ、血管はうっ血し、小出血もみられると云う¹⁰⁾¹⁴⁾。今回の実験における空胞変性や点在する小出血を認めた結果とはよく一致している。

特に今回の実験においては、血管の形状や密度について脊髄各部での相異を調べたが、これらの変化は照射線量に比例して増強し、臨床的にも指摘されているよう¹³⁾に後索にやや強く認められた。血管密度を灰白質と白質とに分けてみると、正常脊髄において灰白質の血管密度は白質のそれに較べて約10倍高いが、照射後の血管密度の減少でもほぼこの比率はまもられており、やや白質の血管密度の低下が早い程度であった。灰白質の血管密度が高いことが灰白質の障害の少い⁹⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾理由の1つと考えることも可能であるが、灰白質にも強い変化があると云う報告¹⁵⁾¹⁶⁾もみられる。今回の実験においても灰白質の変化は観察出来たが、これは白質の変化の起る線量よりもやや多い線量の場合に認められている。血管密度の高低と空胞変性の多少とにははっきりした関係があり、空胞変性の多少が脊髄障害の軽重を意味すると考えると、血管密度と麻痺の程度との間に関係が成立する。

照射後の血管密度が70%より低下すると灰白変、白質ともに空胞変性が認められること、麻痺の出現と空胞変性の出現とがいずれも4,000rad以上の照射線量のときにみられることを考え合せると、血管密度が正常時の70%以下になると麻痺が出現すると云える。また血管密度の減少と麻痺の出現の時間的関係では血管密度の減少が先行した。従って血管密度の減少は麻痺の原因になり得る。

今回の実験においては放射線による慢性皮膚潰瘍はみられなかった。

V. まとめ

4,000rad以上の照射線量では前後肢ともに麻痺の出現をみた。

4,000rad以上の照射線量では照射部位の脊髄

標本で空胞変性をみた。

灰白質および白質での血管密度は最終的には照射量に比例して低下した。

血管密度が70%以下では空胞変性が存在した。

血管密度の減少は麻痺の一要因である。このことから、脊髄内、あるいは、それをとりまく微小血管の放射線障害が放射線脊髄症の1要因であろうと推定した。

この研究は共同執筆者のほか佐久昭、中里厚、高沢靖紀によって為されました。

神経学的分野については里吉栄二郎教授にご教示いただきました。また森谷寛教授にご校閲いただきました。両教授に感謝いたします。実験動物の飼育に対しては中村新吉氏に感謝いたします。

文 献

- 1) Maier, J.G., Perry, R.H., Saylor, W. and Sulak, M.H.: Radiation myelitis of dorsolumbar spinal cord. Radiology, 93: 153—160, 1969
- 2) 津屋 旭：放射線治療における正常組織の障害および回復 e 神經系、目および骨の障害 (1) 脊髄の耐容線量。癌の臨床, 21: 553—559, 1975
- 3) Ahlbom, H.: Results of radiotherapy of hypopharyngeal cancer at radiumhemmet, Stockholm 1930 to 1939. Acta Radiol., 22: 155—171, 1941
- 4) 桶田理喜：Radiation myopathy の2剖検例—その病理発生についての考察—。神經進歩, 15: 619—639, 1971
- 5) 金子稟威雄、松島英乃、山田輝代：Radiation myopathy の実験的研究 (1). 東邦医学会誌, 23: 594—596, 1976
- 6) 柿川 順、亘理 勉、竹中栄一、朝倉英男：放射線脊髄炎と考えられる5症例。臨床放射線, 15: 758—763, 1972
- 7) 金子稟威雄、松島英乃、山田輝代、森谷 寛：X線の毛細血管に及ぼす影響。癌の臨床, 21: 480—485, 1975
- 8) Rubin, P. and Casarett, G.W.: Clinical Radiation Pathology. Vol. 1, pp. 62—119, 1968, W.B. Saunders Company, Philadelphia
- 9) 津屋 旭：神經系と放射線—各論を中心として—。臨床放射線, 15: 717—726, 1970
- 10) Bradley, W.G., Fewings, J.D., Cumming, W.J.K., Harrison, R.M. and Faulds, A.J.: Delayed myeloradiculopathy produced by spinal X-irradiation in the rat. Journal of the Neurological Sciences, 31: 63—82, 1977
- 11) Locksmith, J.P. and Powers, W.E.: Permanent radiation myopathy. Am. J. Roentgenol., 102: 916—926, 1968
- 12) 小塚隆弘、川村次郎、寺下 博：放射線脊髄炎の1例。脳と神經, 16: 965—969, 1964
- 13) Werity, C.L.: Tissue tolerance: Central nervous system. Radiology, 91: 1221—1225, 1968
- 14) 津屋 旭、菅原 正、森田 守：Radiation. 日本臨床, 28: 510—518, 1970
- 15) 西村嘉郎、万年 徹、豊倉康夫：Radiation myopathy の1剖検例。臨床神經学, 11: 120, 1971
- 16) Godwin-Austen, R.B., Howell, D.A. and Worthington, D.S.: A combined clinicopathological and radiological study of radiation myopathy. Proceedings of the British Institute of Radiology, 48: 608—609, 1975