



Title	放射線口内炎に関する実験的研究
Author(s)	淵端, 孟
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1968, 27(10), p. 1296-1307
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/18866">https://hdl.handle.net/11094/18866</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

特別掲載

## 放射線口内炎に関する実験的研究

大阪大学歯学部口腔外科学第1教室（歯科放射線科）（主任 永井巖教授）

大阪大学医学部放射線医学教室（主任 立入弘教授）

淵 端 孟

（昭和42年11月20日受付）

## Experimental Studies on Radiation Stomatitis

by

Hajime Fuchihata

1st Department of Oral Surgery (Oral Radiology) Osaka University Dental School

(Director: Prof. I. Nagai)

Department of Radiology Osaka University Medical School

(Director: Prof. H. Tachiiri)

Experimental studies were made on the subject of radiation stomatitis, in regard to the dependence on the quality of radiation, the dose-time relationship and the influence of differing time-spacing factors. Rabbits were used as materials and macroscopic and microscopic changes were examined.

This study has resulted in the followings:

1) Changes of oral mucosa (cheek and tongue) were examined on the 1st, 3rd, 5th, 7th, 11th, 14th, 21st, 28th, 42th and 56th day after a single exposure of 2500 rads with Co-60 gamma rays. Two proposed gradings to classify the stomatitis are summarized in Table 1 & 2, according to the macroscopic and microscopic findings respectively. Mucositis of this series of experiments subsided in a range of 14th-21st day after irradiation. There appeared some signs of regeneration of epithelium on the 7th day after irradiation, even in the severe case developing ulceration and/or thick crust. Degenerative atrophy with moderate fibrosis was still noted in the mucous gland of submucosa, on the 56th day after irradiation.

2) Three types of radiation quality, i.e. 200 kVp X-rays, Co-60 gamma rays and 18 MeV electron beam, were compared in the dose giving rise to the same effect on oral mucosa. The decision of the stage was based on the changes of the material on the 7th day after irradiation. When Co-60 gamma ray or 18 MeV electron beam was used, 10-15% more dose was required than in cases of 200 kVp X-rays, as illustrated in Table 3. Some dependence on radiation quality could be concluded in the appearance of stomatitis.

3) Dose-time relationship was examined in term of the appearance of radiation stomatitis. According to the grading proposed in this paper, an exponential curve was obtained as shown in Fig. 9. This is based on the changes of the material on the 7th day after completion of the course of irradiation.

4) Differing time-spacing of fractions resulted in some changes to the dose-time relationship of ordinary daily fractionation in the appearance of radiation stomatitis (Fig. 9 & 10). In cases irradiated on a schedule of 3 times a week, mucosal reaction appeared earlier than in cases of daily fractionation,

as far as weekly dose remained unchanged. It was interesting, on the other hand, that in cases irradiated on a schedule of once weekly—periodical fractionation of massive dose—, or in the case of so-called split-course schedule, less mucosal reaction was noted than in cases irradiated on a daily or 3 times weekly schedule.

## 目 次

- I 緒 言
- II 各種実験とそれらの結果
  - 1) 実験材料ならびに方法
  - 2) 放射線口内炎の肉眼的ならびに病理組織学的変化について
  - 3) 放射線口内炎の線質依存性について
  - 4) 放射線口内炎の線量—時間関係 (Dose-time relationship) について
  - 5) 配量とその時間的因子が放射線口内炎の発病におよぼす影響について
- III 総括ならびに考按
- IV 結論
- V 文献

## I 緒 言

口腔領域の悪性腫瘍に対して放射線治療を行なう場合、照射による随伴症として、日常の臨床においてほとんどすべての症例に経験するものに放射線口内炎がある。患者は、このために栄養摂取が困難となり、全身状態の悪化を招き、いかに理想的な治療計画を立案しても予定通りに進まなかつたり、場合によつては治療の継続すら不能となる。また、たとえば治療が終了しても、数年経過してなお照射による後障害を残すことは、臨床の実際においてはしばしば経験するところである。口腔領域における各種腫瘍の治療に放射線療法が盛んに行なわれ、ますます重要視されている今日、この問題をいかに処理するかは、放射線治療医にとつて大きな研究課題の1つである。

従来放射線による障害に関する報告は数多くあるが口腔粘膜の放射線障害に関するものは比較的少ない。すなわち実験的には Ra 照射によるモルモットの口腔粘膜の変化に関する病理組織学的検討 (代田, 1932)<sup>36)</sup>, X線による味覚障害についての研究 (井上, 1937)<sup>34)</sup>, 猿の口腔諸組織におよぼすX線の影響 (Medak et al. 1954)<sup>30)</sup> 同じく

家兎を用いた実験 (大竹, 1959)<sup>35)</sup>, 人類粘膜剥離細胞の放射線による変化に関する研究 (Chase et al. 1961)<sup>10)</sup> などがある。また臨床的立場から見た口腔領域の放射線障害の検討 (Colby 1942)<sup>11)</sup> や、放射線治療に随伴する口内炎に関する病期 (小林ら, 1960)<sup>26)</sup> や、強度 (Friedman & Pearlman, 1957)<sup>19)</sup> による区分を試みた報告、さらに臨床データから口内炎発生の線量—時間関係を推測したもの (奥原ら, 1960)<sup>33)</sup> などがあるのみである。ことに放射線口内炎を1疾患として、その発病ならびに経過を検討したものとしては、(小谷, 1962)<sup>27)</sup> の報告を見るだけである。著者ら<sup>28)</sup> は、さきに主として口腔領域の悪性腫瘍に放射線治療を行なつた症例について、放射線口内炎の発病より治癒にいたる経過を臨床的に観察し、放射線口内炎の臨床的な判定基準、照射方法、照射部位、線量—時間関係などについて検討した。その結果、口腔領域の放射線治療に際して、ある一定の線量 (制癌線量) を病巣に対して照射しなければならないために、概して病巣に近い、あるいは病巣そのものである口腔粘膜に放射線障害を惹起することは、ある程度不可避とも考えられた。他方最近各種の防護薬剤などの検討も盛んになされてはいるが、いまだ決定的なものはなく、また今後制癌効果の増強を目的とした放射線感受性増強剤、酸素効果理論などの臨床への導入を考える時、防護薬剤のみに多くを期待することはできない。しかし放射線による口内炎の発現をできるだけ少なくすれば、計画通りの治療が遂行され、よりよい治療効果が期待できることは言をまたない。

このような時点において、今一度放射線口内炎の発病より治癒にいたる経過を詳細に検討すると共に、放射線口内炎と線質依存性の問題、腫瘍組織照射と口腔粘膜障害の線量—時間関係、配量と

時間的因子の影響などの諸点を明らかにし、放射線照射による口内炎の実態を正確に把握することは極めて重要である。そこで著者は、臨床上の事柄を十分考慮に入れて家兎を用い一連の実験を行ない上記の諸点を検討した。その結果いささか興味ある成績を得たのでそれらをここに報告する。

## II 各種実験とそれらの結果

### 1) 実験材料ならびに方法

本研究の一連の実験には、いずれの場合も実験動物として体重約 2.5kgの雄性成熟家兎を用い各実験を通じて総計 120羽を使用した。飼育には、固型飼料 R C-5 (オリエンタル酵母工業製) および水を用い、実験開始に先き立つて、同条件のもとに約 1 週間の飼育期間をもつた。

実験は、すべて無麻酔下に特定の固定器で頭部を固定し、左側頰部に  $5 \times 5 \text{ cm}^2$  の照射野を設定し、固定 1 門照射を行なつた。使用装置は Co-60 遠隔治療装置 (東芝製 R I-107-1 2,000Ci)、X線深部治療装置 (東芝製 K X C-18-5) および 18MeV Betatron (Siemens) を用いた。また、線量の測定には、200kVp X線および Co-60  $\gamma$ 線

においてはそれぞれ Victreen No 131およびNo. 621を、また18MeV 電子線では Siemens Universal Dosimeter (小型電離層) を使用して家兎頭部のパラフィンファントームおよび実際に家兎を用いて口腔中心部における線量を測定し組織線量とした。

つぎに、放射線口内炎の病期判定は、さきに著者ら<sup>20)</sup>が放射線口内炎患者の臨床的立場から自、他覚的症状を基準として、これを不顕期、初期、中期、最盛期、回復期の5期に分類し、さらに症状の強度により中期を前中期と後中期とに区分したが、本実験においても、これに準じた Table 1 に示す基準によつて観察すると共に、つぎに記述する実験から得た口腔粘膜の病理組織学的所見に基づいて、Table 2 に示すような判定基準を設定し肉眼的ならびに病理組織学的見地から総合判断した。

### 2) 放射線口内炎の肉眼的ならびに病理組織学的変化について

実験：放射線口内炎の発病より治癒にいたる各期の肉眼的、ならびに病理組織学的変化を検討す

Table 1. Macroscopic changes in radiation stomatitis

Stage of lesion	Macroscopic findings
Latent stage (-)	No visual changes
Initial stage (+)	Redness and edema
Middle stage	
—Early middle stage (2+)	Solitary and thin pseudo-membrane, small erosion and ulcer
—Late middle stage (3+)	Pseudo-membrane, erosion and ulcer spread pan-orally
Maximal stage (4+)	Wide and thick pseudo-membrane, hemorrhagic ulcer and/or necrosis
Reparative stage	Decreasing in changes and appearance of repairing signs

Table 2. Histological changes in radiation stomatitis

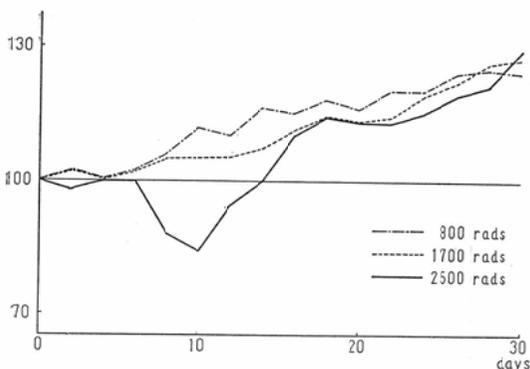
Stage	Histological findings
Latent stage (-)	Little histological change
Initial stage (+)	Slight hyperemia and minimal infiltration of round cells
Middle stage (2+)	Bizarred shape and swelling of epithelial cells, loss of basement membrane with downward projection of epithelial cells
Maximal stage (3+)	Ulceration with or without crust, remarkable infiltration of inflammatory cells, especially eosinophiles
Reparative stage	Regeneration of epithelium

るため前項に示した要領で Co-60 $\gamma$ 線 (S.S.D.70 cm) の 800rads, 1,700rads, 2,500rads をそれぞれ1回照射した。照射後1, 3, 5, 7, 11, 14, 21, 28, 42, 56日目と日を追つて肉眼的に観察すると共に、それぞれの時点において実験動物を屠殺した。その後両側頬粘膜および舌を摘出してホルマリンで固定した。ついで通法に従つてパラフィン切片標本を作製しヘマトキシリン・エオジン染色、一部はマロリー・ハイデンハイン染色を施し、病理組織学的変化を観察した。

結果：a) 800rads および 1,700rads照射群では飼料の摂取状態をはじめその他全身状態にも特に変化を認められず、全期を通じて頬、舌粘膜にも著明な変化が見られず、わずかに、1,700 rads照射群において照射5—7日後に頬、舌粘膜の基底細胞に若干の核変性像が認められたものの、全体としての組織構造はよく保たれていた。

b) 2,500rads照射群では、照射後5日目頃より多量の唾液流出あり、口腔周辺はたえず湿潤、不潔となり、飼料の摂取悪く、体重も急激に減少し始めた。ついで照射部位の脱毛が観察され、全身衰弱、体重減少も照射後10日目までは著明であつた。しかしその後全身状態は徐々に改善され、照射後14日を経過すると飼料の摂取も旧に復し、体重も徐々に増加した (Fig. 1)。

Fig. 1 Course of body weight



口腔粘膜の肉眼的所見。照射後1—3日では、口腔粘膜のわずかな浮腫、腫脹、発赤を見る程度であるが(初期)、5日目になると口腔粘膜一般に

浮腫、発赤を認め、一部に小さなびらん形成を見る(前中期)。7—11日目になると、口腔粘膜の大部分に黄白色の偽膜形成が見られ、食物残渣が停滞、潰瘍形成も著明となり、場合によつて出血さえも見られ、臨床的には後中期あるいは最盛期に相当する症状を呈した。全経過中でこの時期に最も強い変化を示し、死亡するものもこの時期に多かつた。照射後14—21日を経過すると、偽膜は消失し、一部に潰瘍を残すものもあるが、大部分は一次的治癒を完了した。照射後28日以上を経過したものでは、頬粘膜、舌などに癒痕形成を認めるほか、対照群に比し、ほとんど変化が認められなかつた。

病理組織学的所見。舌粘膜においては1—3日目では上皮層に軽度の非薄化が見られる程度であつたが、5日目になると、乳頭上の有棘層は著しく薄く、しばしば2—3層となり上皮突起も萎縮し、形もやや不規則となつた。またその部の細胞に膨化が見られ、棘細胞との区別が困難となるばかりでなく、核の変形、多核などの異常な像が多数認められ全体として細胞の排列も乱れていた。なお粘膜下結合織には軽度の浮腫、充血と炎症細胞の浸潤が見られた (Fig. 3)。7日目になると著明な潰瘍形成を認め、潰瘍面は析出した線維素、壊死組織から成る偽膜で被われ、炎症細胞特に好酸球の浸潤が著明であつた。しかし潰瘍周辺部および潰瘍の無い部分では、すでに上皮突起が、細長く結合織中に伸展し、同部の核分裂も数多く、明らかな上皮の新生傾向が認められた (Fig. 4)。11日後では、一部になお潰瘍を認めるが全般的に回復傾向が著明で、細胞排列も正常に近かつた。粘膜固有層には線維細胞の増生が認められた。14日後の所見では、対照群に比べて著明な上皮層の肥厚を認め核の異常な像、細胞排列の不正などはほとんど回復するが、粘膜下結合織には明らかな線維化が認められた (Fig. 5)。以後日数の経過と共に一度肥厚した上皮は徐々に厚さを減じ、56日後にはほぼ正常に回復し、わずかに粘膜下結合織に線維化を認めるのみであつた。頬粘膜についても、ほぼ同様の経日的変化が認められ、回復途

上の照射21日目において舌粘膜同様、一次的に上皮の著明な肥厚が見られた。頬粘膜下の粘液腺は照射7-11日後に一次的に旺盛な分泌傾向を示すが、漸次変性、萎縮が著明となり、線維化の傾向を示し、42-56日後では分泌細胞の減少が認められ、回復傾向をまったく示さなかつた (Fig. 6-8)。

小括：本実験により Co-60 $\gamma$ 線 1 回照射時における放射線口内炎の発病より治癒にいたる経過の詳細を得た。すなわち肉眼的には、照射3日後より初期の症状が発現し、7-11日後に最も強い症状を呈し、14-21日間の経過で一次的治癒を完了する。組織学的には1-3日後に変化が現われ、5-7日後に最も強い変化を示す。しかし7日後の所見で一部にはすでに明らかな回復傾向を示し、14日後に一次的に上皮層の著明な肥厚を示すが、組織構造はほとんど回復し、56日を経過すると対照群に比べて結合織の線維化、粘液腺の変性、萎縮、線維化を示すのみとなる。なお本実験から得た病理組織学的所見より放射線口内炎の判定基準として Table 2 を設定し、以後の実験における病期の判定基準としたことは既述のごとくである。

3) 放射線口内炎の線質依存性について

実験：放射線口内炎の線質依存性、すなわち異なった線質の放射線を用いることによつて、口内炎の発現様相がどのように変化するかを検討するため、Co-60 $\gamma$ 線、200kVpX線および18MeV電子線を用いて実験を行なつた。Co-60 $\gamma$ 線 (S.S.D.

70cm) については 1,700rads より 2,500rads まで、200kVp X線 (H.V.L. 1.7mm Cu, Normal strahlung<sup>42)43)</sup>, F.S.D. 40cm) については 1,500 rads より 2,400rads まで、また18MeV 電子線 (F.S.D.30cm) については 1,800rads より 2,300 rads まで 100rads 間隔でそれぞれ 1 回照射し、照射後7日目の変化を比較観察した。なお肉眼的観察は Table 1 に示した基準により、また組織学的には Table 2 に従つて変化の判定を行なつた。なおまた電子線の線量については、現時点では特定の測定法がないので、多くの場合在来の線量計によつて測定されたR単位で表示されている。したがつて吸収線量の表示についてもさまざまであるが、本実験では平岡ら<sup>18)19)</sup>による在来線量計のR単位より rad への係数を用いて換算した。

結果：Co-60 $\gamma$ 線、200kVpX線および18MeV電子線の各照射線量による肉眼的、病理組織学的変化は Table 3 に示す通りである。すなわち肉眼的にも、組織学的にも $\equiv$ の変化を示した最低線量 (同程度の生物学的効果を得るに要する線量) は、Co-60 $\gamma$ 線では 2,100rads, 200kVpX線では 1,800rads, 18MeV 電子線では 2,000radsであつた。

小括：本実験の結果から、用いる放射線によつて口腔粘膜に同程度の障害を起こすに要する線量に差のあることが認められる。このことは、明らかに線質依存性の存在を示すもので、口腔粘膜について同程度の生物学的効果を得るには、Co-

Table 3. Macroscopic and microscopic changes of oral mucosa on 7th day after irradiation

rads		1500	1600	1700	1800	1900	2000	2100	2200	2300	2400	2500
		<sup>60</sup> Co	Macro			-	-	±	十~≡	≡	≡	≡
Micro				-	±~十	十~≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡
200 kVp	Macro	-	+	十~≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	
	Micro	+	≡	≡~≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	≡	
18 MeV	Macro				±	十~≡	≡	≡	≡	≡		
	Micro				+	十~≡	≡	≡	≡	≡		

Table 4. Irradiation schedule

Single exposure;  
1700—2500 rads (1 day)

Fraction;  
800 rads daily, 3—6 times  
2400—4800 rads/3—6 days  
400 rads daily, 10—16 times  
4000—6400 rads/11—18 days  
800 rads 3 times a week, 3—6 times  
2400—4800 rads/5—12 days  
600 rads 3 times a week, 6—10 times  
3600—6000 rads/12—22 days

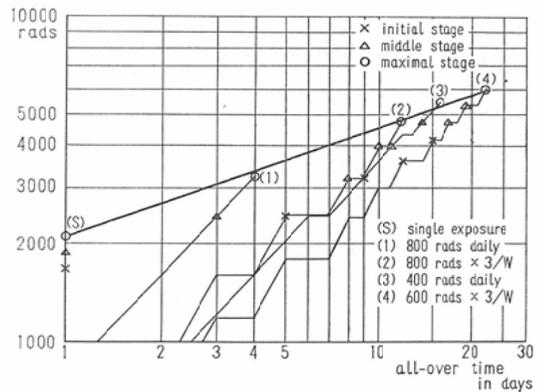
60γ線, 18MeV 電子線では 200kVp X線に比べて10—15%多くの吸収線量を必要とすることがわかつたのである。

4) 放射線口内炎の線量—時間関係 (Dose-time relationship) について

実験: 放射線口内炎の発病について線量—時間関係を検討するために, Co-60γ線 (S.S.D. 70cm) を用いて, Table 4に示すように, その1回照射 (1,700—2,500rads) と, 800rads および 400rads 連日照射, 800rads および 600rads 隔日照射の4種類の分割照射を行ない, それぞれにおける放射線口内炎の発現線量と照射期間との関係について観察した。なお分割照射の場合にも, 照射終了後7日目前後に最も強い変化が現われることから, 本実験においてもすべて照射終了後7日目の変化を基準にして観察を行なつた。

結果: 4種類の分割照射による放射線口内炎発病までの照射経過, ならびに各期の放射線口内炎の発現線量と照射期間との関係を両対数座標上に示すと Fig. 9のごとくであり, 肉眼的には後中期—最盛期, 病理組織学的には最盛期に相当する期の放射線口内炎の発病について, 線量と照射日数

Fig. 9 Course of irradiation & dose-time relationship in radiation stomatitis



との間に両対数座標上で直線関係が成立することがわかつた。

小括: 本実験により放射線口内炎の発病についても, 明らかに分割照射効果が認められ, その結果照射線量と照射日数の間に両対数座標上で直線関係を示す一定の線量—時間関係の存在することが明らかである。

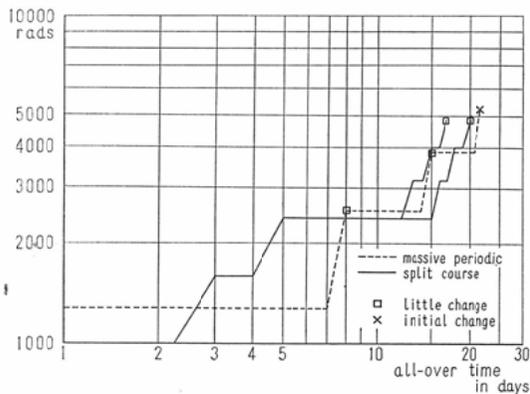
5) 配量とその時間的因子が放射線口内炎の発病におよぼす影響について

Table 5. Irradiation schedule

Massive periodic exposure;  
1300 rads once a week, 2—4 times  
2600—5200 rads/8—22 days

Split-course;  
800 rads × 3/5 days (every 2 days)  
split 7—10 days  
800 rads × 3/5 days  
4800 rads/17—20 days

Fig. 10 Influence of time-spacing of fractions in radiation stomatitis



実験：配量とその時間的因子が放射線口内炎発病に及ぼす影響をおよぼすかについて検討するため、Co-60 $\gamma$ 線 (S.S.D. 70cm) を用いて Table 5 に示すような、さきの実験で用いた分割法のほかに、いわゆる大量間歇照射 (massive periodic exposure) および照射途中に休止期間をもつ、いわゆる split-course による照射を行なった。そしてそれぞれの場合の放射線口内炎の発現様相を前項同様に、照射終了後7日目の変化において比較観察した。

結果：大量間歇照射および split-course による照射法の照射経過ならびにそれぞれの場合における放射線口内炎の発現線量と照射日数との関係を両対数座標上に示すと Fig. 10 のようになった。連日照射と隔日照射との比較は Fig. 9 (2), (3) に示されたごとく週間線量は同じであつても、口腔粘膜反応に差が認められ、本実験条件に関する限りは、連日照射時に比べて隔日照射時には、低線量で同程度の変化が生じることがわかつた。また連日照射、隔日照射時に比べて、大量間歇照射および split-course による照射を行なったものは、ほぼ同期間に同程度の線量を与えても、すなわち総線量と期間がほぼ同じであつても口内炎の発現傾向は低いことが明らかとなつた。

小括：実際の放射線治療の場においては腫瘍に対する照射効果が考え方の中心を成すのは当然であり、配量および時間的因子とその生物学的効果

については腫瘍組織固有の生物学的特性なども大きな要素となり、なお検討されるべき問題であるが、本実験に関する限り、口腔粘膜の障害は、連日照射と隔日照射を比較すると、週間線量を同じにとつても隔日照射時の方が大である。また連日照射、隔日照射時に比べて、大量間歇照射および split-course による照射を行なった場合、障害が軽減されることがわかる。

### III 総括ならびに考按

放射線口内炎についてその発病より治癒にいたる肉眼的ならびに病理組織学的変化、線質依存性、線量—時間関係および配量と時間的因子の影響などの諸点を検討するため、家兎を用いて実験的研究を行ない。上述の結果を得たが、ここに重ねてそれらの結果を総括考按すると大要次のごとくである。

臨床に最も近い条件で放射線口内炎を実験的に惹起せしめるために本実験においては、Co-60 $\gamma$ 線を用いて、家兎頰部に設定した  $5 \times 5 \text{ cm}^2$  の照射野に経皮照射を行なった。そして本研究の第1段階としてその場合の舌および両側頬粘膜の経日的変化を肉眼的ならびに病理組織学的に観察した。その結果 800rads, 1,700rads 照射群では肉眼的、組織学的に著変を認めなかつたが、2,500 rads 照射群では対照群に比べて明らかに口内炎としての変化が見られた。従来放射線による口腔粘膜障害については代田<sup>30)</sup>、井上<sup>24)</sup>、Medak & Burnett<sup>30)</sup>、大竹<sup>35)</sup>、小谷<sup>27)</sup>などの実験的な報告があり、臨床的なものとしては Friedman & Pearlman<sup>19)</sup>、小林<sup>26)</sup>、Chase et al.<sup>10)</sup>などの報告がある。著者ら<sup>20)</sup>は、さきに頭頸部腫瘍の放射線療法に際して放射線口内炎の発現を見た 100症例についての検討を行ない新たに臨床的な判定基準を設定したが、今回の実験においてはこれら肉眼的な変化に加うるに病理組織学的にも検索を進めた。これは上述のごとく放射線口内炎の病理組織学的検索の報告も見られるものの、これら従来の報告は Ra を口腔内に挿入照射したもの<sup>36)</sup>や、X線を頭部全体に照射したもの<sup>24)35)</sup>、あるいは体腔管を用いて頬粘膜の小照射野 (1 cm  $\phi$ ) に照射したも

Fig. 2

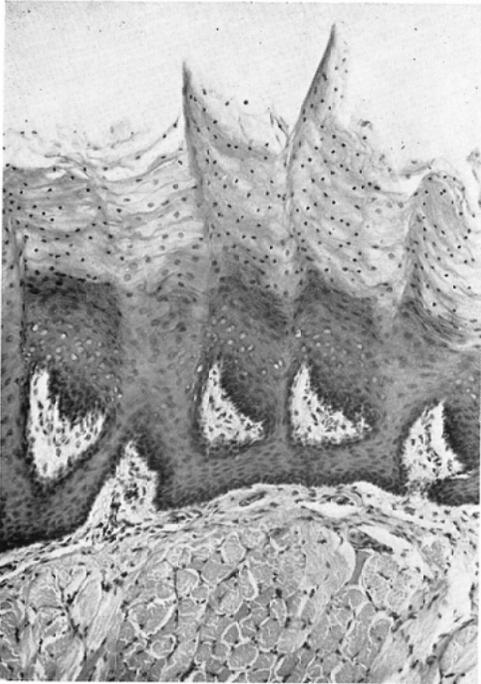


Fig. 4

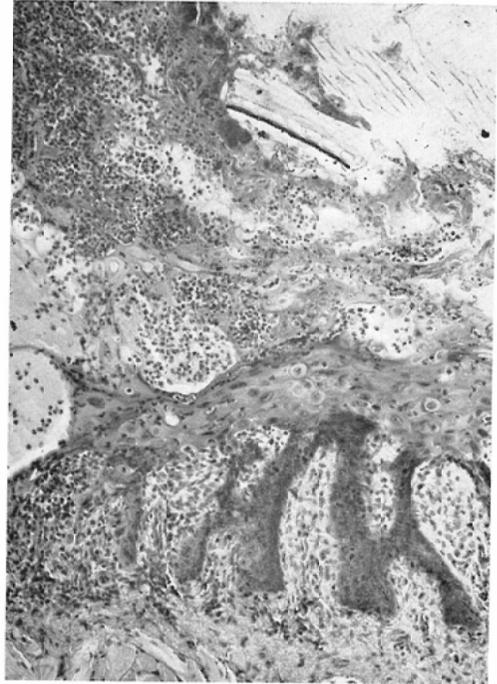


Fig. 3

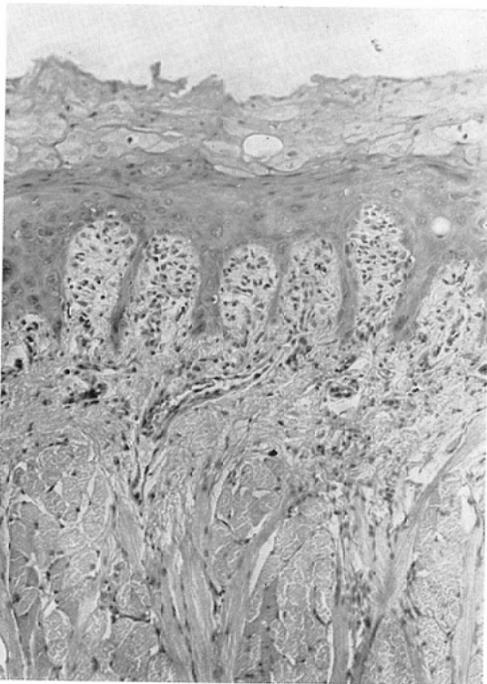


Fig. 5

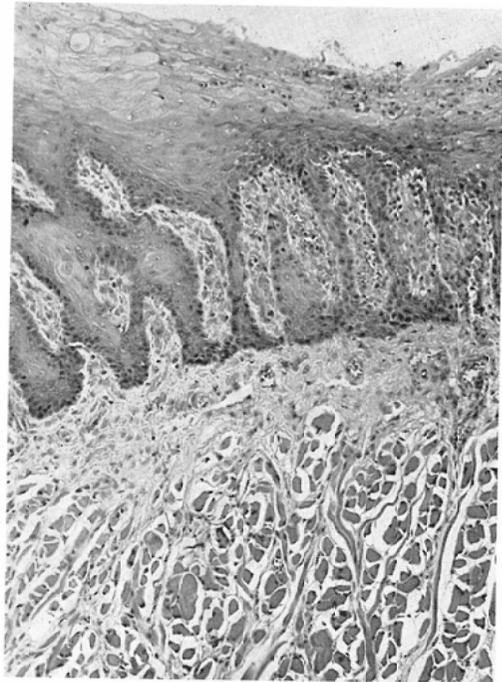


Fig. 6

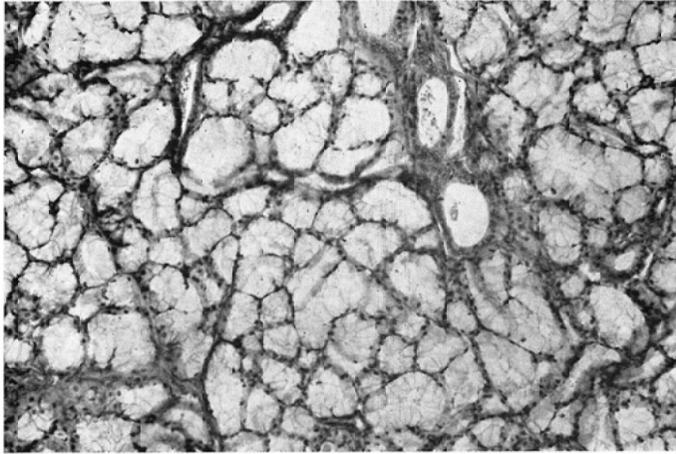


Fig. 7

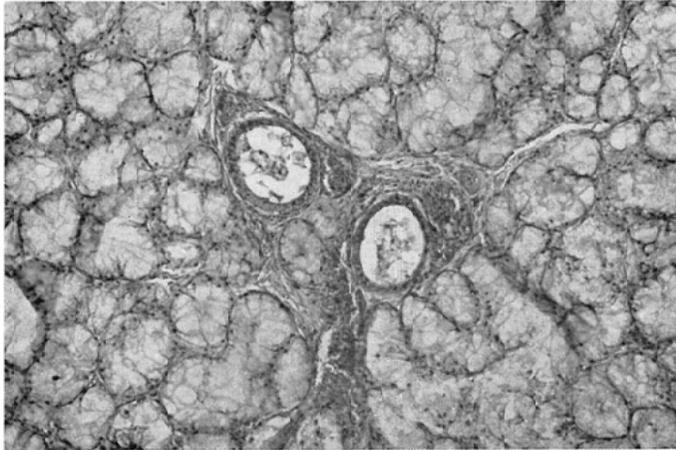
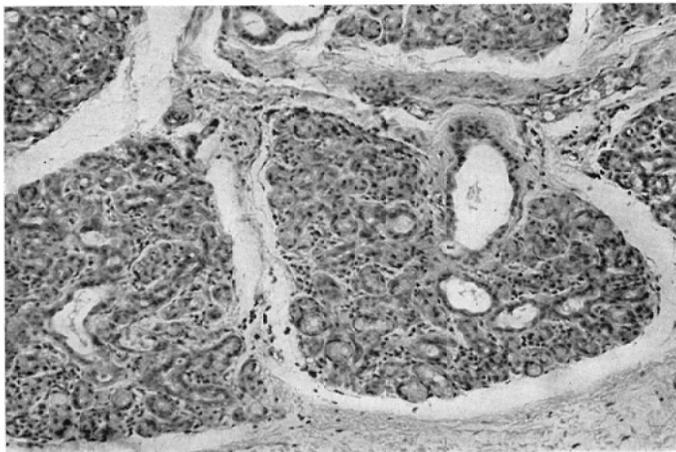


Fig. 8



の<sup>27)</sup>などであり、本実験のごとく口腔領域のみへγ線を用いて経皮照射を行なつたものはないからである。その結果放射線口内炎の発病より治癒にいたる経過を組織学的に Table 2 に示すごとく、不顕期、初期、中期、最盛期、回復期の5期に区分したのである。初期、中期はいわゆる萎縮性口内炎 (Stomatitis atrophicans) の組織像に類似したものであり、最盛期は漿液線維素性口内炎 (Stomatitis serofibrinosa) あるいは潰瘍性口内炎 (Stomatitis ulcerosa) に相当するものといえる。そしてこのような組織学的変化と肉眼的変化を総合して以後の実験における変化判定の基準としたのである。因みに口腔粘膜の組織学的変化については代田<sup>26)</sup>、大竹<sup>25)</sup>、小谷<sup>27)</sup>などの報告とほぼ一致するが、本実験においては発病より一次的治癒への経過がいずれの報告よりも短く、潰瘍形成が著明な照射7日前後において、すでに一部には上皮の新生が認められた。また頬粘膜下腺組織の変化に関しては小谷<sup>27)</sup>の報告とほぼ一致し、大部分の腺組織に回復の傾向が認められず、照射56日後では実質細胞の変性萎縮に伴い葉間結合織の増加が見られ腺組織の線維化の傾向を示していた。このことは照射によつて唾液分泌が長期間にわたつて回復しない臨床的な経験を裏付けるものである。

放射線障害に関して線質依存性が存在するか否かを決定することもまた極めて重要な事柄である。ことにここ数年來わが国においても超高圧X線、電子線発生装置の放射線治療への導入が盛んに行なわれ、それらによる皮膚反応についてはしばしば報告されている<sup>25)29)32)37)</sup>。しかし本問題に関しては線量測定の問題や、使用装置の違いなどからその成績もさまざまであるものの、一般にはX線、γ線に比べて電子線照射の場合は大体において反応の起こるのも、回復も早いといわれている。また Holsten & Stender<sup>23)</sup> はラットの肺組織に同量の 180kVp X線、Co-60γ線、17MeV電子線を照射し、その組織学的変化を比較検討し、同様の成績を報告している。しかし放射線口内炎の線質依存性について、X線γ線、電子線を

比較検討したものは従来、実験的にも臨床的にも報告を見ていない。そこで本実験においては、200kVp X線、Co-60γ線、18MeV電子線をそれぞれ照射した場合の口腔粘膜の変化について比較観察し、肉眼的にも組織学的にも同程度の反応を得るに要する吸収線量を求めたのである。その結果 Co-60γ線、18MeV電子線では 200kVp X線に比べて10—15%多くの線量を要することが明らかとなり、口腔粘膜障害についても線質依存性の存在が判明した。しかしこの問題に関しては前述の線量測定、使用装置、エネルギーの問題など未解決な点が多く、回復過程をも含めて今後さらに追求されるべきものと考えられる。つぎに一定の放射線量によつて起こる生物学的効果は、線量の時間的分布によつて著しく異なることが多いといわれている。このことに関しては Regand & Ferroux (1927) が、1回照射では隣接組織の潰瘍壊死を招来することなく rabbit testes の sterilization を達成することができないが、分割照射すれば隣接組織に有意の障害を惹起することなく目的を達成し得ると報告して以来、数多くの検討がなされている。放射線効果に關与する時間的因子としては、本質的には強度(線量率)、照射時間および分割の程度の3点が考えられるが、Mc Whirter<sup>28)</sup> は線量率は放射線効果に有意の影響を与えないと報告している。その後主として分割効果と照射期間の影響について数多くの報告がなされ<sup>2)5)8)13)14)17)40)41)</sup>、ある照射に対して起こる生物学的効果を時間の函数として表わした線量—時間関係が皮膚、造血臓器などのいわゆる critical organや、各種の腫瘍組織などについて検討されてきた<sup>1)12)</sup>。口腔粘膜の放射線障害に關してもこのような時間的因子が關与するのは明らかで、そこに一定の線量—時間関係が存在するとすれば、その解明は特に放射線治療の適応範囲の広い口腔領域腫瘍の治療技術の検討に際して欠かすことのできない要素であり、さらに高エネルギー放射線が治療用放射線として一般化されてきた今日では、従来の皮膚反応に代わつて、粘膜反応が治療限界の決定、照射法の改善などにも最も適確な指標の

1つとなつてきているのでますます重要な意義をもつてくるだろう。従来口腔粘膜についてのこの種の検討はほとんどなされておらず、小林ら<sup>26)</sup>、奥原ら<sup>33)</sup>などが数例の臨床経験より報告しているに過ぎない。そこで本実験においては一定の照射条件における口腔粘膜障害を放射線口内炎の発生によつて肉眼的、組織学的に検討し、線量-時間関係を追求したのである。その結果、口腔粘膜障害についても従来他臓器について報告されたと同様な線量-時間関係が存在することが明らかとなつた。

さらに、配量と照射間隔が口腔粘膜障害にどのような影響を与えるかということは、特に他臓器に比べて回復が早いといわれている口腔粘膜に関しては治療技術の点からも大いに関心のもたれる点である。近年特に超高压放射線の利用が多くなるにつれて、1回に比較的大量の線量を与えることが可能になり、最近いわゆる大量間歇照射や、split-courseによる照射法が検討され、数々の利点が報告されている<sup>3)4)37)38)</sup>。われわれの臨床においてもしばしばこの方法を用いることがあり、この時点において配量と時間的因子の問題は腫瘍組織制御と周囲組織の障害軽減という点で非常に興味を持たれる問題である。そこで本実験においてはまず連日照射と隔日照射の比較を行なつたところ、週間線量は同じであつても隔日照射時の方が強い反応を示した。これは Du Sault<sup>13)</sup>の成績や、Barth et al.<sup>6)</sup>の提唱する隔日照射法の根拠をなす理論と一致する一面を示すものではなからうか。ついでさきの口内炎の経過に関する実験より、回復期間を考慮して7日あるいは10日間の間隔をとつて、大量間歇照射および split-course による照射について検討したところ、ほぼ同期間に同程度の線量を与えても連日照射あるいは隔日照射を行なつたものに比べて、口腔粘膜障害の発現が軽減されるという成績を得た。これらの結果は正常組織の照射による障害からの回復が大きく関与することを示唆するものであろう。もちろん臨床における放射線治療の場においては腫瘍に対する照射効果が第一義であり、この問題についても

腫瘍組織固有の生物学的特性などとの関連性においてさらに今後の研究にまたねばならない。

#### IV 結 論

放射線口内炎について、その発病より治癒にいたる経過を肉眼的ならびに病理組織学的に観察すると共に、それらを判定基準として線質依存性、線量-時間関係、および配量と時間的因子の影響などについて実験的研究を行ない、次の結果を得た。

1) Co-60 $\gamma$ 線 2,500rads 1回照射を行なつた場合放射線口内炎の発病より一次的治癒までの経過は約14日であり、照射7日前後に高度の障害が認められたが、その後においては回復が観察された。また腺組織については照射56日後においてもほとんど回復は認められず、腺実質の変性萎縮と線維化が認められた。

2) 放射線口内炎の発病に関して線質依存性の存在することが明らかとなつた。すなわち口腔粘膜に同程度の生物学的効果を得るには Co-60 $\gamma$ 線、18MeV 電子線では 200kVp X線に比べて、10—15%多くの吸収線量を要する。

3) 放射線口内炎の発病について、線量と照射期間との間に、一定の線量-時間関係が存在する。

4) 配量とその時間的因子は放射線口内炎の発病に影響をおよぼすものである。

稿を終るに臨み、終始御懇切な御指導、御校閲をたまわつた、永井巖教授、立入弘教授に衷心より謝意を表します。また本論文の御校閲をたまわつた口腔病理学教室寺崎太郎教授、口腔外科学第2教室川勝賢作教授に深甚なる謝意を表します。常に適切な御教示、御助言をいただいた藤木芳成講師、重松康講師、東巖教官ならびに装置の使用に際して、御援助いただいた豊橋市民病院放射線科部長松田忠義博士に深く感謝致します。あわせて種々御助力いただいた口腔病理学教室山内孝行教官、石田武学士、当科清川誠技官他各位に感謝します。

本論文の要旨は、第25回日本医学放射線学会総会（鹿児島1966年）、第7回日本歯科放射線学会総会（東京1966年）および第8回日本歯科放射線学会総会（東京1967年）において発表した。

なお本研究の研究費の一部は、厚生省がん研究助成金

班研究(塚本班),重松班員,課題C-3(昭和40,41年度)によった。

### 写真説明

Fig. 2 Mucous membrane of the tongue H.E.  $\times 100$  Control

Fig. 3 do. 5th day after irradiation with 2500 rads single exposure of  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -ray. Bizarred shape and swelling of epithelial cells, loss of basement membrane with downward projection of epithelial cells.

Fig. 4 do. 7th day after irradiation with 2500 rads single exposure of  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -ray. Ulceration with remarkable infiltration of inflammatory cells, especially eosinophiles.

Fig. 5 do. 11th day after irradiation with 2500 rads single exposure of  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -ray. Regeneration of epithelium.

Fig. 6 Mucous gland H.E.  $\times 100$  Control

Fig. 7 do. 11th day after irradiation with 2500 rads single exposure of  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -ray. Marked destruction of the acinic cells.

Fig. 8 do. 56th day after irradiation with 2500 rads single exposure of  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -ray. Degenerative atrophy of the acinic cells and moderate fibrosis in the connective tissue.

### 文 献

- 1) Andrews, J. & Moody, J.: Am. J. Roentgenol., 75. (1956), 590—596.
- 2) Archambault, M. et al.: Am. J. Roentgenol., 91 (1964), 62—66.
- 3) Atkins, H.: Am. J. Roentgenol., 91 (1964), 50—60.
- 4) Atkins, H.: Am. J. Roentgenol., 91 (1964), 80—89.
- 5) Baclesse, F.: Am. J. Roentgenol., 91 (1964), 32—36.
- 6) Barth, G. et al.: Strahlentherapie, 112 (1960), 280.
- 7) Bloom, W.: Histopathology of irradiation from external and internal source, New York, McGraw-Hill Book Comp., Inc., 1948.
- 8) Botstein, C.: Am. J. Roentgenol., 91 (1964), 46—49.
- 9) Brunst, V.: Am. J. Roentgenol., 89 (1963), 625—647.
- 10) Chase, L. et al.: J. Dent. Res., 40 (1961), 929—935.
- 11) Colby, R.: J.A.D.A., 29 (1942), 1445—1452.
- 12) Du Sault, L.: Am. J. Roentgenol., 75 (1956), 597—606.
- 13) Du Sault, L.: Am. J. Roentgenol., 91 (1964), 90—94.
- 14) Du Sault, L.: Am. J. Roentgenol., 87 (1962), 567—573.
- 15) 江藤秀雄他:放射線医学, 東京, 医学書院, 1959.
- 16) Fasske, E. & Morgenroth, K.: Pathologische Histologie der Mundhöhle, Leipzig, S. Hirzel Verlag, 1964.
- 17) Fowler, J. et al.: Brit. J. Radiol., 36 (1963), 188—196.
- 18) Friedman, M.: Radiology, 33 (1939), 633—643.
- 19) Friedman, M. & Pearlman, A.: Radiology, 68 (1957), 852—859.
- 20) 淵端孟他:放射線口内炎に関する臨床的観察, 日齒放誌 9 (1968), 印刷中.
- 21) 平岡武他:高エネルギー放射線の吸収線量(日医放物理部会抄録)日医放誌, 27 (1967), 218.
- 22) 平岡武他:高エネルギー放射線の吸収線量, 第26回日医放総会抄録集, 1967, 52.
- 23) Holston, D. & Stender, H.: Strahlentherapie, 130 (1966), 34—42.
- 24) 井上政之:日本レ学誌, 15 (1937), 90—102.
- 25) 鎌田力三郎他:電子線照射による皮膚反応について(第2報), 第26回日医放総会抄録集, 1967, 40.
- 26) 小林一郎他:口外誌, 6 (1960), 349—357.
- 27) 小谷朗:口病学会誌, 36 (1962), 340—373.
- 28) McWhirter, R.: Brit. J. Radiol., 9 (1936), 287—299.
- 29) 松田忠義他:ベータトロン電子線の皮膚変化, 第26回日医放総会抄録集, 1967, 40.
- 30) Medak, H. & Burnett, G.: O.S., O.M. & O.P., 7 (1954), 778—786.
- 31) 永井春三:臨牀放射線 7 (1962), 58—71.
- 32) Notter, G. et al.: Acta Radiol. Therapy Physics Biology, 3 (1965), 177—182.
- 33) 奥原政雄他:臨牀放射線, 5 (1960), 426—430.
- 34) 奥原政雄, 立野育郎:臨牀放射線, 7 (1962), 360—366.
- 35) 大竹正敏:日本口科誌, 7 (1958), 74—89.
- 36) 代田源太郎:京都府医大誌, 6 (1932), 1119—1132.
- 37) Sambrook, D.: Am. J. Roentgenol., 91 (1964), 37—45.
- 38) Scanlon, P.: Am. J. Roentgenol., 84 (1960), 632—644.
- 39) 武内徹一他:異なる線質の放射線の生物学的作用の比較(第1報), 第26回日医放総会抄録集, 1967, 45.
- 40) Vaeth, J. & Buschke, F.: Am. J. Roentgenol., 89 (1963), 29—34.
- 41) Vaeth, J. & Buschke, F.: Am. J. Roentgenol., 97 (1966), 931—932.
- 42) Wachsmann, F.: Strahlentherapie, 83 (1950), 31—41.
- 43) Wachsmann, F. & Azuma, I.: Strahlentherapie, 119 (1962), 405—418.
- 44) Walter, J. & Miller, H.: A short textbook of radiotherapy, London, J. & A. Churchill Ltd. 1959.