



Title	γ 線照射されたマウスの皮膚反応にみられる総照射時間-等効果線量関係
Author(s)	増田, 康治
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1982, 42(12), p. 1147-1153
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19032
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

γ 線照射されたマウスの皮膚反応にみられる 総照射時間—等効果線量関係

九州大学医学部附属病院放射線部

増 田 康 治

(昭和57年1月18日受付)

(昭和57年3月18日最終原稿受付)

Time-dose relationships in early skin reactions of mice exposed to gamma-rays

Kouji Masuda

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyushu University

Research Code No.: 407.2

Key Words: Early skin reaction, NSD, multifractionation
irradiation.

Legs of mice were exposed to ^{137}Cs gamma-rays with 4, 8, 16 and 32 equal fractions at various time intervals between doses. The level of early skin reaction was scored every two days 10 to 50 days after irradiation. The most severe reaction observed during this period was regarded as the level of reaction for each animal and was used for analysis in terms of skin reaction 50 dose for each exposure regime. Isoeffect doses were plotted versus the number of fractions for a given total treatment periods or versus the treatment periods for a given total number of fractions. The exponent of N in the Ellis' formula was calculated to be 0.15 for the total treatment period of 15 and 30 days, while the exponent of T was 0.39, 0.31 and 0.43 for the number of fractions 4, 16 and 32, respectively. These suggest that Ellis' formula is applicable for the data presented, even though the values of exponent for N and for T seemed to be different from those proposed originally.

はじめに

分割照射された組織にみられる反応が、正常組織であろうと悪性腫瘍であろうと、総線量だけでなく、分割回数あるいは一回線量および照射に要した日数に依存することはよく知られている。そのために、照射方法のちがう放射線治療法での成績を互いに比較したり、あるいはまた、何らかの理由で治療を中断し、再開した場合に、照射可能な線量の大きさを求めたりするために、これらの分割回数や時間因子にまどわされない、生物学的反応量を指標とした線量スケールが必要となってくる。これに関連して提案された、分割回数、時間と総線量の関係式の一つに、Ellis によって発

表された式がある¹⁾。この式は、皮膚反応を指標にして、臨床のデータにもとづいてもとめられた式である。

ところで放射線治療の場に高エネルギー放射線が導入され、深部線量率曲線が改善された結果、外部照射の場合には、皮膚の反応は必ずしも治療における線量を制限する因子ではなくなってきた。それにともなって、皮膚以外の正常組織の反応を指標とした線量スケールも必要となってきた。今日までにえられた人や動物でのデータによると、皮膚以外の正常組織では、Ellis 自身も認められている²⁾ように、Ellis の式は必ずしも適合しない。

ところで、時間—線量関係式の必要条件の一つとして、臨床の立場からは、簡単で使いやすいということがあげられる。Ellis の式は、誤って使われることも少なくない²⁾が、その条件を満たしているので、今日ひろく臨床的にも用いられている。それゆえに、皮膚以外の組織については、Ellis の式はそのままでは適用されないとしても、もし定数を変えるだけですむものであれば、これを用いることが望ましいだろう。

そこで、個々の正常組織の反応について、Ellis の式の適用限界を明らかにするために、つまり Ellis の式が適用されるかどうか、されないとするれば式そのものが適用されないのかあるいは、式はそのまま適合させて、Ellis の式の定数を、正常組織の種類によって変更すればよいのかを明らかにするために、一連の実験を開始した。

ここではマウスの皮膚を用いて、Ellis の式の定数はともかく、式そのものが妥当なものであるかどうかについて検討した。

実験材料と方法

すでに前の論文でくわしくのべた⁴⁾が、要約すると次の通りである。

実験材料：12～14週齢の雌の 21 日 ネズミ、C₃Hf/Bu の右下肢の皮膚で、動物はすべて無菌的に生れ、飼育されたものである。

照射方法：ネンブタールで麻酔させたのち、背臥位にネズミを固定した。上下一対の ¹³⁷Cs 線源を用いて、足部をのぞく下肢を、照射野 3cm 直径で照射した。線量率は rad 換算で、1,060～1,070rad/分であった。照射間隔、線量域および用いた動物数は Table 1 に示すとおりであった。各線量当りの動物数は、6～8頭であった。

判定：照射終了後、経時的に 1～2 日間隔で観察し、皮膚反応の程度に、Table 2 にしたがって点数をつけた。皮膚反応の程度が最高に達し、治癒し始めるまで継続して観察した。観察期間中での最高値をその動物の反応値とした。マウスの下肢では、腹部側皮膚は背部側皮膚よりも潜在的に増殖能をもっている細胞の数が少ないと思われる⁵⁾。この実験では腹部側の皮膚を観察した。

表 1 用いた動物の数と線量域

照射回数	分割間隔 (日)	一回当りの線量域 (rad)	観察動物数
4	1	700～2125	57
	2	500～2050	86
	5	800～2200	46
	10	1000～3000	56
8	0.5	563～1088	67
	1	450～1163	80
	2	563～1088	57
16	1	313～688	35
	2	313～813	56
32	0.5	156～381	37
	1	219～500	37

表 2 マウス皮膚反応の評価

点数	定 義
0.5	ごくわずかに脱毛あるいはごくわずかの紅斑がみられる
1	明らかな紅斑あるいは皮膚乾燥がみられる
1.5	わずかながら浸出液がみられびらんを呈す
2.0	比較的広範囲にびらんを呈す
2.5	被照射野の約 1/2 にびらんを呈す
3.0	被照射野の大部分にびらんを呈す
3.5	被照射野全域が浸出液でおおわれびらんを呈す

照射方法毎に、ある一定の反応値以上の障害を、実験動物の 50% にもたらす線量 (SRD50) を計算によってえた。こうしてえられた等効果線量を用いて、多分割照射中にみられる生物学的現象の解析をおこなった。

結 果

1. 線量効果関係

Fig. 1～4 に、急性皮膚反応に関する線量効果関係を示している。線量には、示された皮膚反応を 50% の動物にもたらすのに必要な線量を用いている。等効果線量は、分割間隔のいかんを問わず、実験した範囲内では、分割回数が増すにつれて増加した。

2. 分割回数—線量関係および照射時間—線量

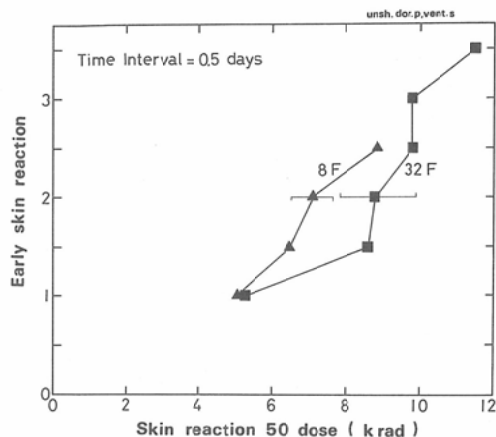


Fig. 1 The most severe response of skin observed 10 to 40 days after irradiation was scored as the response for each mouse. Level of early skin reaction was plotted versus skin reaction 50 dose (SRD50=dose necessary to produce a stated level of damage in 50% of tested animals). Numbers in the figure represent the numbers of dose fractions given at 12-hour intervals. Horizontal lines in this and the following figures represent 95% confidence limits.

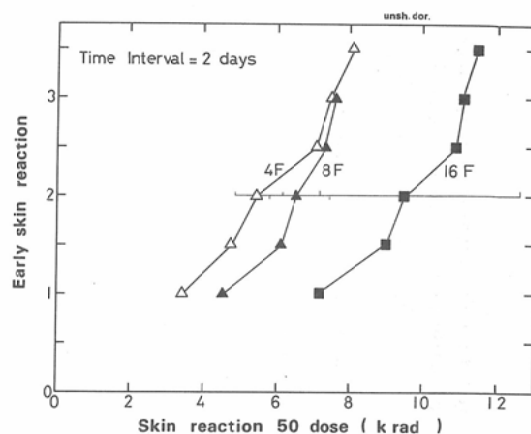


Fig. 3 Level of early skin reaction versus skin reaction 50 dose. Numbers in the figure are the numbers of dose fractions given at 2-day intervals.

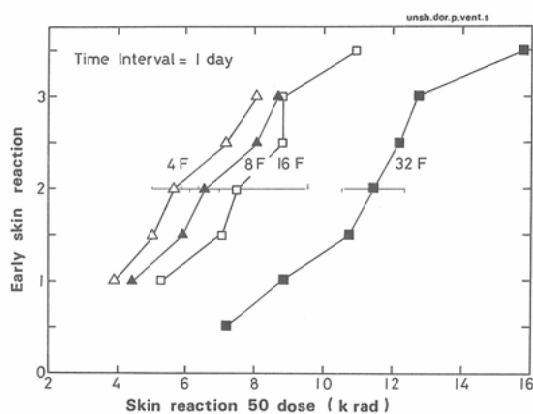


Fig. 2 Level of early skin reaction versus skin reaction 50 dose. Numbers in the figure are the numbers of dose fractions given at one-day intervals.

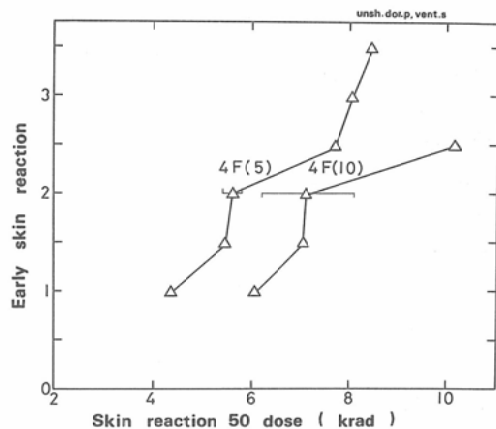


Fig. 4 Level of early skin reaction versus skin reaction 50 dose. Numbers in the figure are the numbers of dose fractionation and intervals (in days) shown in parentheses.

関係

γ 線照射されたマウスにみられる急性期の皮膚反応を用いて、Ellis の式の冪数を求めた。Fig. 1~4 に示されたデータを用いて、分割回数あるいは照射時間と等効果線量との関係を両対数グラ

フ上にあらわし、傾斜を最小2乗法を用いて計算した。照射日数は照射開始から、最後の照射までの日数とした。分割回数—線量関係では、10日間隔の4分割、2日間隔の16分割、および1日間隔の32分割照射での照射日数をすべて同一(30日)とみなした (Fig. 5)。また5日間隔の4分割、2日間隔の8分割、1日間隔の16分割および0.5日間隔の32分割照射での照射日数は、差が少ないのですべて同一(15日)とみなした。照射日数を一定としてあるので、分割回数と等効果線量との

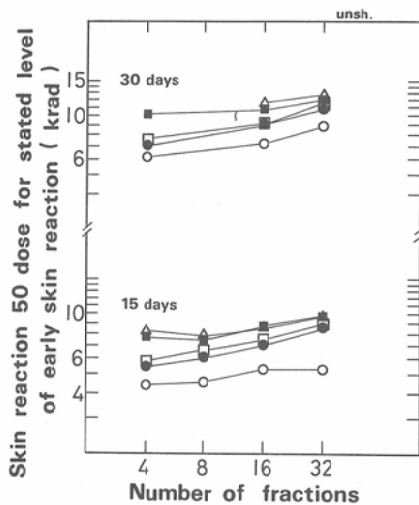


Fig. 5 Isoeffect doses required to produce 1.0 (O), 1.5 (●), 2.0 (□), 2.5 (■), and 3.0 (Δ) of early skin reaction versus number of fractions in 15 and 30 days. These plots were derived from figures 1 to 4.

関係における傾斜は、 N の冪数である。分割回数 N の値は、Ellis の式の成立条件にしたがって、4以上とした。

N の冪数は照射日数 $T=15$ 日に関しては、等効果線量を求めるための皮膚反応の程度によって変わり、0.1~0.22 (皮膚反応1.0, 1.5, 2.0, 2.5そして3.0について、それぞれ0.10, 0.22, 0.22, 0.13, 0.11)であった。 $T=30$ 日に関しては、 N の冪数は0.08~0.22 (皮膚反応1.0, 1.5, 2.0, 2.5そして3.0についてそれぞれ0.17, 0.20, 0.22, 0.08そして0.19)に分布した。 $T=15$ 日でも $T=30$ 日でも、 N の冪数と皮膚反応の程度との間に、必ずしも相関関係はみられなかった。各照射日数毎に、 N の冪数の算術平均を求めると、 $T=15$ 日、 $T=30$ 日のいずれにおいても0.15で、相関係数はそれぞれ0.81, 0.75であった。

照射時間—線量関係では、分割回数、4, 8, 16あるいは32の群について、照射時間と線量との関係を求めたので、傾斜は T の冪数である。照射日数は3日以上とした。

T の冪数は、 $N=4, 8, 16, 32$ で皮膚反応の程度によって、それぞれ0.01~0.20 (皮膚反応が1.0

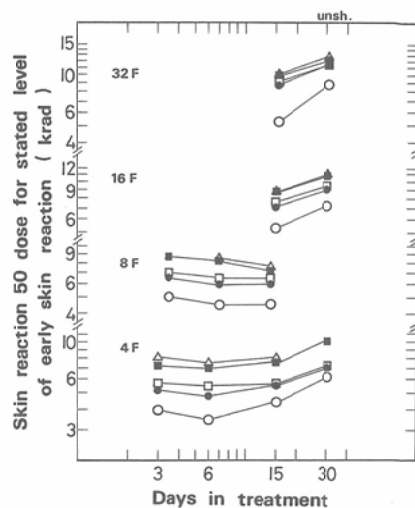


Fig. 6 Isoeffect doses required to produce 1.0 (O), 1.5 (●), 2.0 (□), 2.5 (■) and 3.0 (Δ) of early skin reaction versus total treatment duration in days for 4, 8, 16 and 32 equal fraction exposures. These plots were derived from figures 1 to 4.

から3.0にすすむにつれて、0.20, 0.15, 0.09, 0.15, 0.01, -0.19~-0.04 (-0.08, -0.04, -0.06, -0.13, -0.19), 0.31~0.45 (0.45, 0.35, 0.34, 0.31, 0.34), 0.31~0.76 (0.76, 0.32, 0.38, 0.31, 0.38)に分布した (Fig. 6) 各分割回数毎に T の冪数の算術平均を求めると、分割回数4, 8, 16そして32で0.14 (相関係数=0.76), -0.08 (-0.77), 0.31 (0.47)そして、0.43 (0.88)であった。

考 察

正常組織の放射線に対する反応に関する照射時間、分割照射回数そして等効果総線量の相関関係を示す式として、Ellis によって提案された式¹⁾がある。これは問題がある⁶⁾⁷⁾とはいえ、そしてこれまでその整合性に関して多くの議論がなされてきたが⁸⁾、今日臨床でひろく用いられている。これは臨床の資料に基づいてえられた式であるので、動物を用いた実験結果に基づいて、この式に対する批判をすることは慎重でなければならない。しかし式に示される定数の値そのものは確かに動物の種類によって相異があるかもしれない

が、式そのものに整合性があるかどうかについては、動物実験の結果からも検討できるだろうとの前提で、マウスを用いて実験をした。

前の実験において⁷⁾、皮膚の短縮度を指標にした場合、Tの冪数はNの関数となり、またNの冪数はTの大きさと共に変化し、Ellisの式そのものがあてはまらないことが明らかにされた。そこでここでも類似の方法でEllisの式の整合性についてまず検討した。

Nの冪数

Nの冪数を算定するために、4, 8, 16そして32分割照射での照射日数をほぼ一定にして、分割照射回数と等効果線量との関係を求めた。Nの冪数の平均値は、照射日数が15日でも30日でも0.15であり、Ellisの提案する値⁷⁾よりも著しく小さかった。またこの実験でみられる限りでは、照射日数Tの値に無関係に一定であり、この点に関してはEllisの式に整合性はありといえる。

この結果は、同じマウスを用いて、遅れてあらわれる皮膚の反応を観察した時の結果とちがうようである。照射8カ月後の皮膚短縮度を指標とすると、照射日数が7, 15そして30日と延長されるにしたがって、分割照射回数Nの冪数は0.15, 0.23そして0.32と大きくなった⁷⁾。Nの冪数が照射日数に依存するかどうか、あるいは観察する組織の種類によって依存するものとしないうものに区分されるのかどうかなど、さらに研究を重ねる必要があろう。

Tの冪数

Tの冪数の平均値は、分割照射回数が4, 8, 16あるいは32でそれぞれ0.14, -0.08, 0.31そして0.43であった。このちがいの原因は必ずしも明らかではないが、理由の一つとしては算定条件のちがいがあげられる。この実験で、最も実験点が多かった、4分割照射の時のTの冪数算定のための照射日数の幅は、3~30日であったのに対して、16あるいは32分割照射の時の照射日数の幅は15~30日であった。このようにこの研究では分割回数毎に照射日数範囲もちがっていた。

分割回数とともにTの冪数が変化するというた

めには、照射日数範囲をもほぼ同一にする必要があるのかもしれない。4分割照射に関して、3~15日と15~30日とでTの冪数を別々に計算すると、それぞれ0.04, 0.39であった。つまりTの冪数は照射日数が10日前後の時は4分割, 8分割とでそれぞれ0.04, -0.08とほぼ同じであり、照射日数が15日以上の際は、4, 16, 32分割照射で、それぞれ0.39, 0.31, 0.43とほぼ同じであった。つまりTの冪数は、照射日数Tの関数であったが、分割照射回数からは独立であった。

急性皮膚反応を指標としたこの実験では、Nの冪数およびTの冪数は、それぞれTの値およびNの値に独立であるといえる。つまり冪数の値そのものは、Nの冪数もTの冪数ともにEllisが人の皮膚の耐容線量に関して提案している値とはちがったが、式そのものはマウスの急性皮膚反応を指標とした、この実験結果にもよくあてはまるといえる。このことは、遅くしてあらわれるマウスの皮膚短縮度を指標とした時の結果⁷⁾とは大いにちがった。

冪数の算定方法

ここでえられた実験結果によると、T, Nの冪数はいずれもEllisの提案する値とは大きなちがいがあがる。その理由の一つは材料が実験動物であったこともあるだろう。しかし同時に冪数の算定方法にもちがいがあがるので、このことについても考察する必要があるだろう。

この研究ではNの冪数およびTの冪数を計算するために、それぞれ照射期間あるいは分割照射回数をほぼ一定にした。また分割照射回数は4から32の間とした。

冪数の大きさのちがいの原因をはっきりとさせるために、この実験でえられた資料を用いて、分割照射回数と等効果線量との関係を、Ellisらがおこなったと類似の方法を用いて求めた。つまり、分割回数と照射日数とがほぼ同じになるような分割照射間隔(=1日)での、等効果線量と分割回数との関係を求めた(Fig. 7)。傾斜は、等効果線量を求めるために用いた障害の程度によって変化し、障害の程度がすすむにつれて、0.38か

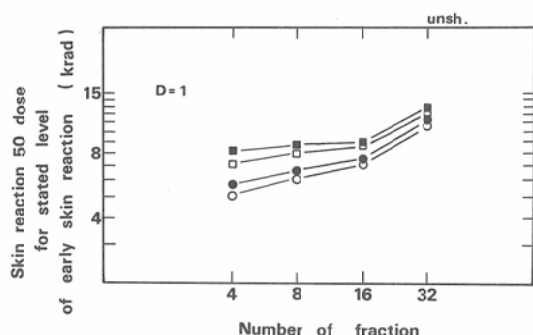


Fig. 7 Isoeffect doses required to produce 1.0 (○), 1.5 (●), 2.0 (□) and 2.5 (■) of early skin reaction versus the number of fractions. Multifractional irradiations were performed at one day intervals. These plots were derived from figures 1 to 4.

ら0.20と小さくなった。平均値は0.34であり、値の大きさとしては、人の皮膚に関してみられる値に近かった。このことは冪数のちがいは材料のちがいによるのではなく、計算方法のちがいによることを示唆している。

ところでこの方法で計算された傾斜はNの冪数とTの冪数とを含んでいる。Ellisはこの傾斜値から皮膚でのNの冪数とTの冪数とを分離するために次のようにした。まず、腫瘍でのNの冪数は、皮膚でのNの冪数と同じである。そして腫瘍のTの冪数は0であると仮定した。そこで腫瘍での傾斜と皮膚での傾斜値との差を皮膚でのTの冪数とした。ところで、Nの冪数は、標的細胞の放射線に対する線量効果関係と深く関係しているが、皮膚障害のNの冪数と腫瘍のNの冪数とが同一であるとの、実験的根拠がないにもかかわらず、仮定にもとづいて冪数を計算している。

さらにまたTの冪数は標的細胞の分裂増殖能力と関係している。腫瘍においては、分裂増殖している正常組織と異なり、いわゆる幹細胞はないかもしれないが、分裂増殖していることに変わりはないので、腫瘍のTの冪数は0であるとの前提には無理がある。このように、NおよびTの冪数算定に用いたEllisの方法には無理があり、この研究で用いた方法の方がよりふさわしいといえる。

このことはまた、人の皮膚の耐容線量に関しても、 $T \equiv N$ が成立しない条件下では、Ellisの提案する冪数は再検討される必要のあることを意味している。

時間—線量関係に関するEllisの式は、マウスの急性皮膚反応に関して実験した範囲内では、NおよびTの冪数の大きさはともかく、式そのものは妥当であるといえた。しかし適用されない反応もある。将来は個々の組織について、Ellisの提案する簡単な式が、そのままあてはまるのか、冪数の変更だけで適用されるのか、あるいは全く新しい式を必要とするのか明らかにしていく必要がある。

結 語

1. γ 線照射されたマウスにみられる急性皮膚反応を指標とすると、分割回数、照射日数および等効果線量の関係は、Ellisによって提案された式によくあてはまる。

2. この実験から得られたTおよびNの冪数は、Ellisの提案する値とはちがったが、その差の原因は冪数算出方法のちがいに帰せられるだろう。

Acknowledgement

The author has pleasure in thanking Dr. H.R. Withers for his interest and support and Mrs. N. Hunter for her assistance with the mouse irradiation and for her help with the skin reaction scoring. The investigation was supported by NIH Research Grants CA-06294 and CA-11138 from the National Institute and Research Grant 00548373 (Grant-in Aid for Scientific Research) from the Ministry of Education, JAPAN.

References

- 1) Ellis, F.: The relationship of biological effects to dose-time fractionation factors in radiotherapy. *Current Topics in Radiation Research*, 4: 357, 1968
- 2) Orton, C.G.: Errors in applying the NSD concept. *Radiology*, 115(1): 233—235, 1975
- 3) Ellis, F.: Nominal standard dose and the ret. *Brit. J. Radiol.*, 44: 101—108, 1971
- 4) 増田康治: γ 線照射されたマウスの急性皮膚反応。1. 剃毛の影響。日医放会誌, 39 (8): 878—883, 1979
- 5) 増田康治: γ 線照射されたマウスの急性皮膚

- 反応. 2. 照射部位および照射中の体位の影響.
日医放会誌, 39 (8): 884—889, 1979
- 6) Bates, T.D. and Peters, L.J.: Dangers of the clinical use of the NSD formula for small fraction numbers. *Brit. J. Radiol.*, 48: 773, 1975
 - 7) Masuda, K., Hunter, N. and Withers, H.R.: Late effect in mouse skin following single and multifractionated irradiation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 6: 1539—1544, 1980
 - 8) Schulz, R.J., Berry, R.J., Caldwell, W., Cohen, L., Ellis, F., Field, S.B., Fowler, J.F., Fischer, J.J., Goitein, M., Hall, E.J., Herbert, D., Liversage, W.E., Mendelsohn, M.L. and Orton, C.G.: (letter) *Medical Physics*, 2: 85—92, 1975
-