



Title	放射線照射されたマウス皮膚にみられる早期反応と遅発性反応との相関性
Author(s)	増田, 康治
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1982, 42(7), p. 665-668
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19789
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

放射線照射されたマウス皮膚にみられる 早期反応と遅発性反応との相関性

九州大学医学部附属病院・放射線部

増田康治

(昭和56年10月26日受付)

(昭和56年11月24日最終原稿受付)

Relationship between Early Skin Reaction and Late Skin Reaction

Kouji Masuda

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyushu University

*Research Code No.: 620**Key Words: Side effect of radiotherapy, Tolerance dose,
Early and late skin reaction*

The relationship between early skin reaction and late skin contraction observed 8 months after irradiation was studied for each mouse. The response of mouse hind legs exposed to a single dose of 2500 rad of $^{137}\text{Cs}-\gamma$ rays was scored using an early skin reaction, a skin shrinkage at 40 days and a skin contraction at 255 days after irradiation as an end point. The early skin reaction ranged from 1.0 to 3.0, while skin shrinkage and skin contraction ranged from 10% to 55% and from 10% to 80%, respectively. The range of skin contraction of mice whose early skin reaction was identical each other was very wide, suggesting that it is almost impossible to predict the level of late skin reaction from the level of early skin reaction for each mouse.

はじめに

悪性腫瘍の放射線治療に用いられる総線量は、悪性リンパ腫やセミノームなどのように比較的放射線感受性が高い腫瘍の治療の場合をのぞいて、多くの場合は周辺の正常組織の耐容線量によって規制されている。

今日臨床で正常組織の耐容線量といわれている線量は、経験的に求められた線量効果関係から得られた平均的な値であり、その線量によって必ずしもすべての症例において同程度の障害がもたらされるわけではない。いわゆる個体差のために、個々の症例での障害の程度は、比較的早期にあらわれる障害の場合も比較的遅くあらわれる障害の場合も、多くの場合必ずしも予測した通りではない。それはこの耐容線量が放射線の種類などの物

理的因子の他に部位、年齢等の生物学的因素によって左右されることが明らかにされているが、この耐容線量を修飾する因子が必ずしもすべて解明されたとはいえないからである。

比較的早期にあらわれる障害が問題となる場合には、治療期間中に治療線量を修正し、正常組織の障害を耐えられる程度に抑えることは不可能ではないが、比較的遅くあらわれる障害が問題となる場合には、治療終了時までに修正することは出来ない。そのため安全域を見込んで比較的低いところに耐容量を設定して、放射線治療をしているのが現状である。

そこでもし個々の症例毎の正常組織の放射線感受性を予知し、耐容線量を個々の症例毎に設定することが出来れば、放射線治療成績の向上につな

がると考えられる。

放射線感受性に影響する生物学的因子が、今日知られているものはもちろん未知の因子をふくめて、正常組織のすべての反応を一様に修飾するのであれば、比較的早期にあらわれる障害の程度から比較的遅くあらわれる障害の程度を予測できる可能性がある。ここでは γ 線一定線量照射されたマウスにみられる早期の皮膚反応と、皮膚に比較的遅くあらわれる障害の程度とを個々の動物ごとに比較検討したので報告する。

材料と方法

材料と方法についてはすでに詳細に述べられておりが¹⁾、要約すると以下の通りである。

動物：無菌動物飼育室で産れ、育てられたC₃Hf/Buマウスの雌を実験に供した。照射する時は12週齢であった。

照射：対向して設置した¹³⁷Cs線源を用いて照射した。線量率は1,070radで、2,500radを1回で照射した。照射野は直径30mmの円形であった。

照射準備：照射前日に下肢の毛を剃り、約15mm間隔に入墨を入れた。ネンブタールで麻酔させ、背臥位に固定して、足部を除いて下肢を照射した。

観察：比較的早期にみられる皮膚反応を2日毎に観察して、反応の程度を7段階に分けて点数をつけた¹⁾。障害の程度が軽快するまで観察を続け、観察期間中の最高値をその動物の反応値とした。急性皮膚反応の観察はすべて同一人がおこなったが、必ずしもすべての場合において正確な点数づけが可能であったわけではない。その結果、点数には0.5の誤差はさけられなかった。

入墨間の長さを照射後40日目と255日目に計測し、照射前の長さに比較して短縮した長さの比率を各動物毎に計算し、皮膚短縮率²⁾とした。皮膚につくった入墨間距離は、皮膚をよく伸展させて測定した。測定にあたってはメジャーの精度、測定法に制限されて、0.5mm以下の誤差はさけられなかった。この培養期間中に、非照射群で皮膚の長さに変化が認められなかつたので、成長に関

する補正はしなかった。

結 果

1. 皮膚反応の分布

実験に供した98匹のマウスの皮膚反応のうち、急性皮膚反応は、1.0から3.0までに分布し、単純に算術平均すると、1.98±0.40(標準偏差)であった。

照射後40日目に観察した皮膚短縮では、10%から55%に分布し、算術平均と標準偏差は、それぞれ35.1, 9.3%であった。255日目に観察した皮膚短縮の度合は、10%から80%に分布し、算術平均は47.2±14.8%であった。

もし観察する皮膚反応を修飾する生理的、あるいは生物学的条件が、それらの修飾因子の修飾係数が反応の種類のいかんにかかわらず同一

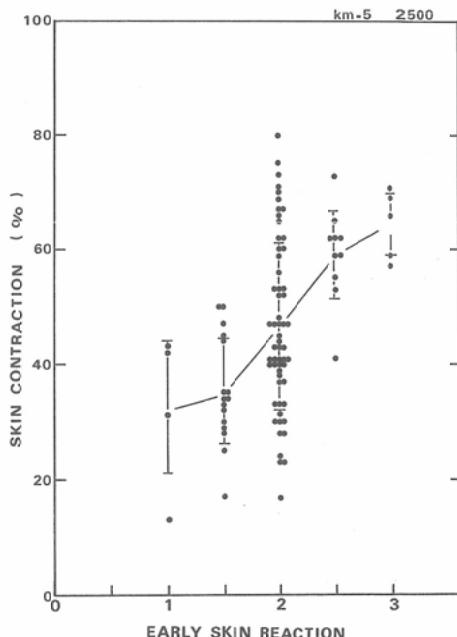


Fig. 1 The level of skin contraction measured at 255 days after irradiation versus level of early skin reaction for each mouse exposed to 2,500 rad. Each point corresponds to each animal. An average value of skin contraction was calculated for mice the level of whose early skin reaction was identical each other and calculated date points were joined. The vertical bars represent the standard deviations.

であれば、個々の動物にみられる障害の程度は、障害の種類のいかんにかかわらず同一傾向をとるはずであり、また比較的早期にみられる反応の程度から、比較的に遅れてあらわれる障害の程度を予測出来るはずである。

Fig. 1 は早期の皮膚反応と、照射後255日目に観察した皮膚短縮度との相関関係を示している。早期の皮膚反応が同一であった動物群毎に、255日目の皮膚短縮度の平均値を求めた。早期の皮膚反応の程度が著しい動物群ほど平均的皮膚短縮の度合も著しかった。ところで、個々のネズミの反応をみると、図から明らかなごとく、早期の皮膚反応の程度が同一であっても、遅れてあらわれる皮膚の障害の程度には広い幅があった。例えば、ここで用いた線量に対する早期の皮膚反応としては2.0の群が比較的多かったが、その群についてみると、255日目に観測した皮膚短縮度は15%から80%に分布した。

同一種類の障害（皮膚短縮）を判定日を変えて

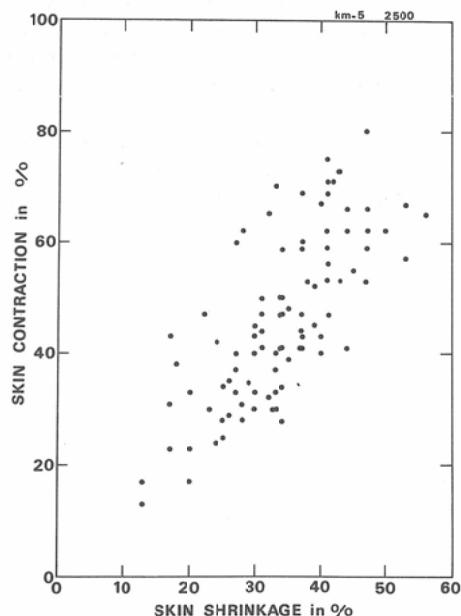


Fig. 2 The level of skin contractitou measured at 255 days after irradiation versus level of skin shrinkage measured at 40 days for each animal exposed to 2,500rad. Each point corresponds to each animal.

観察し、相関関係を Fig. 2 に示した。40日目での皮膚短縮（skin shrinkage）の程度が著しいものほど255日目に判定した皮膚短縮（skin contraction）は著しくなる傾向にあった。しかし40日目の皮膚短縮の程度がほぼ同一の動物の255日目の皮膚短縮の度合をみると、最小値と最大値とで2倍以上の差異があった。

考 察

比較的早期に観察される皮膚反応の程度から、比較的遅れてあらわれる障害の程度を予測出来るかどうかを検討するため、2,500rad 照射されたマウスの下肢を約8カ月間観察し、個々の動物毎に反応量を比較検討した。もし早期にみられる障害の量に影響する因子の種類と修飾係数とが比較的遅れてあらわれる障害に関するそれらと同一であるならば、個々の動物に比較的早期にみられる障害の程度から遅れてあらわれる障害の程度を推測出来るはずである。ところで組織の放射線に対する反応を修飾する因子と修飾係数とが今日すべて明らかになっているとは言い難い。そこで同一動物にみられる障害の程度を障害の種類毎にとらえ相関性をさぐった。

用いた動物が純系で、同性で、同一週齢でまた同一線量であったにもかかわらず、観察した障害の種類に関して個体差が大きかった。個々の動物の反応値の差は、実験方法に由来する潜在的誤差の範囲をこえていた。これは放射線障害が at random に生じる現象であることの他に、組織の放射線感受性を修飾する因子、未知の因子をふくめて、の量が個々の動物で著しく異なることを示唆している。

早期に観察される皮膚反応の程度と遅延してあらわれる障害の程度との相関性をみると、傾向としては、早期の障害の程度が著しい動物ほど晚期の障害の程度も著しかった。これは Field and Bewley³⁾ の結果とよく一致している。彼らはラットの下肢を用い、比較的早期にみられる障害および6カ月後での下肢の変形を指標として線量効果関係を求めており、そして各線量群毎の平均値を求めて、早期障害と晚期障害との関係をみると、

早期障害の程度が著しいものほど晩発性障害の程度も著しく、この傾向は照射中の酸素分圧、温度、あるいは照射線量率のいかんにかかわらず一定であった。

しかし臨床で問題となるのは平均的な値ではなくして個々の症例での相関性である。この実験では線量が一定であったにもかかわらず、観察したすべての反応に関して反応値に大きな差異があり、しかも個々の動物でみるとかぎり、比較的早期にあらわれる障害の程度から晩発性の障害の程度を正確に予測することは困難であった。観察した部位が、下肢の皮膚という限られた部位であり、しかも皮膚短縮という同一種類の反応であったにもかかわらず。

このように被曝後比較的早期にみられる障害の程度から遅れてあらわれる障害を正確には予測出来なかつたことの原因として次のことが考えられる。① 標的がちがう、② 感受性を修飾する因子の種類あるいは修飾係数がちがう、③ 因子は同一だが、それぞれの障害に関する標的の部位での因子の量が異なる。

今後はこれらの原因としての可能性を検討し、さらには照射に伴つて生じる障害の程度を、ことによく被曝後遅れてあらわれる障害の程度を正確に予測する方法を確立しなければならないだろう。

まとめ

1. 同一条件下でマウスの下肢を照射し、急性

皮膚反応の程度および、40日目あるいは255日目での皮膚の短縮度を観察したところ、いずれの障害を観察しても、個体差が大きかった。

2. 傾向としては、早期にみられる障害の程度が著しい動物の255日目の短縮度は大きかった。しかし同一マウスにみられる3つの障害の程度には、必ずしも相関性が認められず、早期の皮膚反応の程度が著しいのに、255日目の皮膚短縮度は著しくなかつたり、逆に早期の皮膚反応の程度は軽いのに、皮膚短縮度の著しいものがみられた。少なくともここに用いた障害判定方法では早期の皮膚反応の程度から、晩発性障害の程度を正確に予測することは非常に困難であった。

本研究は、米国、M.D.アンダーソン病院でなされたものであり、本研究の一部は文部省科学研究費によつて援助を受けておこなわれたものであることを附記する。

文 献

- 1) 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: 878—883, 1979
- 2) Masuda, K., Hunter, N. and Withers, H.R.: Late effect in mouse skin following single and multifractionated irradiation. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 6: 1539—1544, 1980
- 3) Fields, S.B. and Bewley, D.K.: Ejects of dose-rate on the radiation response of rat skin. Int. J. Radiat. Biol., 26: 259—267, 1974