



Title	照射肺の肺血流に関する研究
Author(s)	長瀬, 正彦
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1979, 39(3), p. 312-318
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19847
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

照射肺の肺血流に関する研究

徳島大学医学部放射線医学教室 (主任: 河村文夫教授)

長瀬 正彦

(昭和53年7月31日受付)

(昭和53年9月19日最終原稿受付)

Studies on pulmonary perfusion of irradiated lung

by

Masahiko Nagase

Department of Medical Radiology, School of Medicine, Tokushima University

(Director: Prof. Fumio Kawamura)

Research Card No.: 404

Key Words: Lung, Pulmonary perfusion, Fractionation, Dose rate

The effects of irradiation on the pulmonary perfusion of rats were studied by measurements of the ratio of radio-activity in the irradiated right lung and that in the non-irradiated left lung after intravenous injection of iodine-131 macroaggregated albumin.

The results obtained are follows:

1) The pulmonary perfusion of irradiated lung increased on the day 1 to 3 and decreased 2 to 4 weeks after the single irradiation with 1000 rad. After the single exposure of 3000 rad, no increases of the pulmonary perfusion were found in a few days and the decrease of the perfusion was prominent 2 to 4 weeks following irradiation.

2) After the 1000 rad irradiation on rat lung at an exposure rate of 10 R/min, changes in pulmonary perfusion were less than those in lungs irradiated with the same dose at an exposure rate of 100 R/min.

3) The effects of fractionated irradiation on the pulmonary perfusion were examined by changing the number of fractions of a constant total dose.

The increase in the number of fractions decreased the changes in the pulmonary perfusion.

4) The changes in pulmonary perfusion observed a few days after the irradiation are considered to be due to the dilatation of capillaries and stasis of blood. The decrease of pulmonary perfusion 2 to 4 weeks after the irradiation might be due to the decrease of the intravascular volume in this period.

緒 論

肺は放射線感受性の高い臓器として、照射後の照射肺臓炎、肺線維症などの変化が注目され¹⁾²⁾³⁾、これら肺障害が肺癌などの放射線治療の制限因子

となつている⁴⁾。

放射線照射を受けた肺の変化は組織学的検索⁵⁾、肺微小血管系の形態的ならびに機能的変化⁷⁾⁸⁾、⁹⁾¹⁰⁾などにより解明され、臨床的にも照射後の肺

機能障害、肺動脈血流の低下が報告されているが¹¹⁾¹²⁾、肺血派動態に及ぼす照射の影響と、それに関する因子についての実験的解明は殆どなされていない。

¹³¹I-MAA (Macroaggregated human serum albumin) などの標識粗大粒子による肺の perfusion scan は肺動脈血流の動態を調べるすぐれた方法とされている。静注された標識粒子は血液に均等に混合し、肺動脈を経て肺毛細血管系に移送される。肺動脈毛細管径の7~10 μ より大きな数十 μ の径を持つ標識粒子は、血球と同じ血流分布により肺毛細管に栓塞を起し局所に止まる。この分布を放射能測定法により半定量的に測定することにより肺の局所血流動態を知ることができ、広く臨床に応用されている¹³⁾¹⁴⁾。

本研究においては、照射後の肺動脈血流動態を¹³¹I-MAA を用い経時的に測定し、照射後の肺動脈血流の変化に対する照射線量、照射線量率、あるいは線量分割の影響について併せ検討した。

実験材料及び方法

実験材料として体重約200gの雄 Wistar 系ラットを使用した。ラットは固型飼料(オリエンタル MF)及び水にて飼育した。

照射には⁶⁰Co γ 線を用いた。壁の厚さ3cmの Mix-D 製の照射容器に、厚さ0.5cmのアクリル樹脂板の蓋を使用した。

容器中央における照射線量率を Radcon 線量計 (Prove No. 606) にて測定し、吸収線量を算出した。線量率は強線量率として100R/分、弱線量率として10R/分を用いた。正中線より左の胸部は、容器上においた厚さ5cmの鉛ブロックで遮蔽し、右肺局所照射を行つた。この際の遮蔽した左肺に相当する正中線より0.5cm, 1cm, 1.5cmにおける被曝線量は、右肺の照射線量のそれぞれ7.2%, 6.5%, 5.8%であつた。

一回照射群にては、1,000rad, 3,000radの右肺局所照射を行つた。それぞれ、照射後1日, 3日, 7日, 14日, 28日にて肺動脈血流を測定した。

照射線量率の影響については、照射線量を1,000

rad一定とし、線量率毎分10R及び100Rの2群につき、照射後1, 3, 7, 14, 28日後の肺動脈血流を測定した。

線量分割の影響に対する検討は、週間線量を1,020radとし、170rad週6回照射群, 510rad週2回照射群の2群につき分割効果を検討した。照射開始第2週目及び第4週目の肺動脈血流の変化を検討した。

肺動脈血流の測定は、エーテル麻酔下にて¹³¹I-MAA 5 μ Ci/0.2mlをラット尾静脈より注入し、注入後30~60分に開胸して両側肺を摘出し、照射した右肺及び照射しない左肺のそれぞれの放射能活性を Well 型 scintillation counter にて測定した。

照射の影響として、非照射肺に対する照射肺の肺動脈血流の比を次式により求めた。

$$\text{照射肺の相対的肺動脈血流} = \frac{\text{照射右肺の } ^{131}\text{I-放射能活性 (cpm)}}{\text{非照射左肺の } ^{131}\text{I-放射能活性 (cpm)}}$$

実験ラットは、各測定点につき、それぞれ7匹を使用した。

実験結果

1. 非照射ラットの相対的肺動脈血流

照射しないラットの右肺と左肺との相対的肺動脈血流は、右肺/左肺の値が 1.07 ± 0.03 と右肺が左肺に比し高値を示していた (Table 1)。

以下の実験において、照射された右肺の左肺に対する肺動脈血流比の基準として、 1.07 ± 0.03 の値を100%として算出した。

2. 一回肺局所照射後の肺動脈血流の変化

⁶⁰Co γ 線1,000rad及び3,000radの肺局所照射後の肺動脈血流の変化を照射後1, 3, 7, 14及び28日にて測定した。

1,000rad照射後の右肺血流は、照射後1日にて $110 \pm 5\%$ 、3日にて $112 \pm 7\%$ と明らかに照射前より増加し、以後7日にて $107 \pm 4\%$ 、14日にて $100 \pm 11\%$ 、28日にて $88 \pm 12\%$ の値を示していた。

1,000rad一回照射による肺血流は、1~3日の早期に肺血流は増加し、2~4週後に減少していた。

3,000rad右肺照射群にては、1日目 $97 \pm 10\%$ 、

Table 1. Changes in pulmonary perfusion after the single irradiation with 1,000 rad and 3,000 rad on the rat lung.

Dose	Before irradiation	Days after irradiation				
		1	3	7	14	28
1000 rad (100 R/min)	100% (1.07±0.03)	110±5% (1.18±0.04)	112±7%* (1.20±0.07)	107±4% (1.14±0.03)	100±11% (1.07±0.11)	88±12%* (0.94±0.13)
3000 rad (100 R/min)		97±10% (1.04±0.10)	97±3% (1.04±0.02)	93±6% (1.00±0.06)	84±12%* (0.90±0.13)	36±8%* (0.38±0.08)

Control: Blood flow of right lung/Blood flow of left lung=1.07±0.03 (S.D.)

*: P<0.05

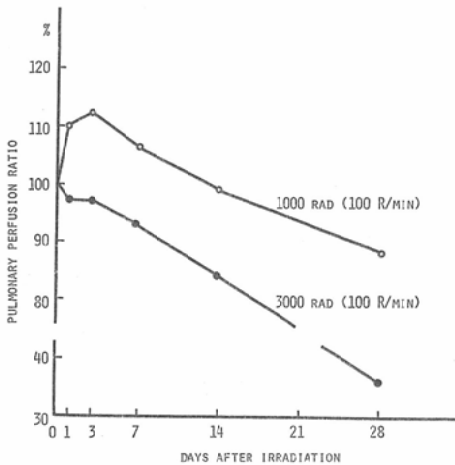


Fig. 1. Changes in pulmonary perfusion after the single irradiation with 1,000 rad and 3,000 rad on the rat lung.

3日目に97±3%となり、7日目に93±6%、14日目に84±12%、28日後には36±8%の値を示していた。

3,000rad 一回照射 には、照射後1～3日の早期の増加は見られず、肺動脈血流は経時的に減少し、4週後に照射前の36%と著明な減少を示していた (Table 1, Fig. 1)。

3. 照射線量率と肺動脈血流の変化

照射後の肺動脈血流変化に対する線量率因子の影響を検討するために、線量率を100R/分及び10R/分として、1,000rad 一回局所照射後の経時的な肺動脈血流の変化を比較検討した。

ラット肺に1,000rad を線量率100R/分にて照射した群の照射後の肺動脈血流は、照射前値に比

し、照射後1日にて110±5%、3日にて112±7%、7日にて107±4%、14日にて100±11%、28日にて88±12%と推移した。

照射線量率10R/分にて1,000rad 照射した後の肺動脈血流は、1日目100±12%、3日目101±13%、7日目104±11%、14日目97±8%、28日目にては93±10%であった。

弱線量率 (10R/分) にて照射した群では、100R/分の強線量率で照射した群に比べ照射後1～3日の増加は殆ど見られず、4週後の肺血流の減少も軽微であった。

弱線量率 (10R/分) 照射にては、10倍の線量率 (100R/分) 照射の場合に比較して肺動脈血流に対する影響は軽減されている結果であった (Table 2, Fig. 2)。

4. 線量分割の影響

照射後の肺動脈血流の変化に対する線量分割の影響を、週間線量を等しく1,020rad とし、170rad 週6回照射群と510rad 週2回照射群の2群につき比較検討した。⁶⁰Co γ線により線量率は両群とも100R/分とした。

一回線量170rad で週6回照射群の照射開始後14日目で、2,040rad の照射を終了した時期では、照射肺の肺動脈血流は照射前に比較して87±6%と明らかに減少していた。照射開始後28日目、2,040rad 照射終了より2週後の時期では、99±5%と照射前値に復していた。

一回線量510rad 週2回照射し、2,040rad を照射終了した2週後の時期の肺動脈血流は83±10%と明らかに減少していた。照射終了後2週間の時

Table 2. Effects of exposure rate on pulmonary perfusion.

Dose rate	Before irradiation	Days after irradiation				
		1	3	7	14	28
100 R/min	100% (1.07±0.03)	110±5% (1.18±0.04)	112±7%* (1.20±0.07)	107±4% (1.14±0.03)	100±11% (1.07±0.11)	88±12%* (0.94±0.13)
10 R/min		100±12% (1.07±0.13)	101±13% (1.08±0.13)	104±11% (1.11±0.11)	97±8% (1.04±0.08)	93±10% (0.99±0.10)

* : p<0.05

Table 3. Effects of dose fractionation on pulmonary perfusion.

Irradiation schedule	Before irradiation	Days after irradiation	
		14	28
170 rad × 6/W × 2W	100% (1.07±0.03)	87±6% (0.93±0.06)	99±5% (1.06±0.05)
510 rad × 2/W × 2W		83±10% (0.89±0.10)	93±6% (0.99±0.06)

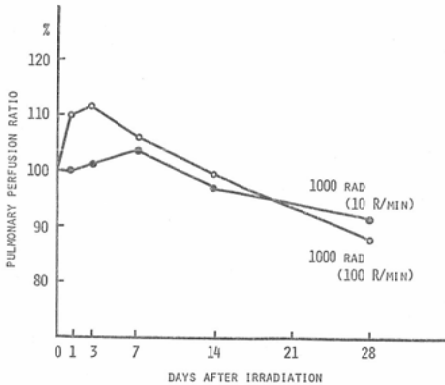


Fig. 2. Effects of exposure rate on pulmonary perfusion.

期では93±6%と照射前値に近くなっていた。

週間線量及び照射期間を等しくした場合、週2分割に比し、週6分割の場合が肺動脈血流の変化が軽減される結果であった (Table 3, Fig. 3).

総括及び考案

¹³¹I-MAA による肺血流シンテグラムにより照射後のラットの肺動脈血流を検討した本研究では、1,000rad 照射後1~3日の早期には肺動脈

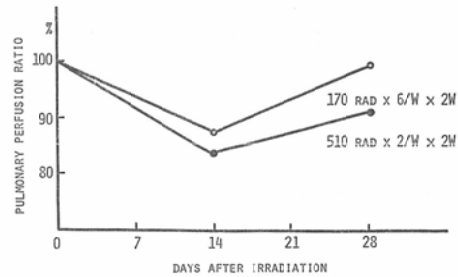


Fig. 3. Effects of dose fractionation on pulmonary perfusion.

血流は対照群に比べ増加を示し、7日後にはほぼ正常となり、4週後では逆に減少を示していた。3,000rad 照射群にては、照射後1~3日における早期の血流増加は認められず、2~4週にて著明な血流の減少を認める結果であった。

教室の一連の研究における肝¹⁵⁾、腎¹⁵⁾、小腸¹⁷⁾の毛細管系の microangiography による検討では、照射後1~3日の早期に毛細血管の著明な拡張が認められている。

マウスの肺の微小血管に対する ⁶⁰Co γ 線一回全身照射の影響の検討でも、照射後1~3日にて毛細血管の拡張が著明に認められている⁹⁾。

ラットの皮膚及び筋肉組織では、X線500radより3,000rad照射により血管内腔容積は照射後早期に増加がみられ、12日目に正常にもどることが認められている¹⁸⁾。

乳癌術後照射における局所肺動脈血流は照射終了時に明らかに減少が認められ、数ヶ月後に更に減少し、回復しない¹²⁾¹⁹⁾。これは照射による肺組織の癱瘓化によるものといわれている。

Warren ら⁵⁾は、照射後の肺にみられる組織学的な変化として、照射後早期には毛細血管の拡張と充血がみられ、2～3週の潜伏期を置いて、肺胞上皮及び毛細血管内皮細胞の障害を主とする主反応期に移行し、晩期反応として、肺胞中隔の肥厚、無気肺巢の出現、血管の変化を主に認めるといつている。

Engelstad⁶⁾は放射線肺臓炎の発表を4期に分類し、遅れて現われる4期は再生の時期で、肺実質における結合織の増殖が認められると述べている。

毛細管系に富む肺動脈系に対する照射の影響は、照射後早期にみられる著明な血管系の拡張と、4週～数ヶ月後にみられる肺組織の線維化であろう。

⁵¹Cr-赤血球標識法によるラットの肺微小血管系に対する照射の影響¹⁰⁾として、照射後の肺血管内腔容積は、1,000rad 局所照射後1日目より3日目に対照群の約170～180%と増加していたが、照射後1ヶ月では84%、3ヶ月では59%と減少していた。3,000rad 照射群では、照射1～3ヶ月後には血管内腔容積は更に著明に減少していたと報告されている。これによる肺血管内腔容積の照射後の変化と本研究における肺動脈血流の変化を対比したものが Fig. 4である。

図では、肺動脈血管内腔容積の1～3日の著明な増加に比べ肺血流の増加は軽度であるが、これは肺微小血管系の拡張と血流の停滞を示すものと推察される。照射後1ヶ月以後の肺動脈血流の減少は血管内腔容積の減少と同程度で、この時期の血流量の低下は血管内腔容積の減少によるものと考えられる。

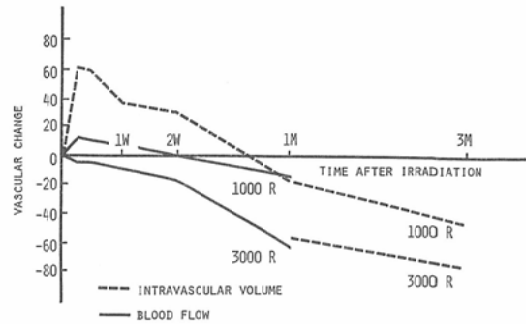


Fig. 4. Intravascular volume and pulmonary blood flow of the rat lung after irradiation.

肺癌は放射線治療成績が極めて低いが、この原因として、早期例が少なく転移が多いことと共に、肺組織の放射線耐容線量が低いことがあげられている⁴⁾。肺の耐容線量向上のため種々検討がなされている。正常組織障害に対して線量率効果が障害軽減に有効であることが、実験的に致死効果²⁰⁾、実質臓器障害⁹⁾¹⁶⁾について確かめられている。

肺動脈血流に対する線量率の影響について検討した本研究では、10R/分にて照射した群は100R/分にて照射した群よりいずれの時期にても肺動脈血流の変化は軽度である結果であった。

腎の微小血管系に対する実験では、照射後の腎血管像の変化は、線量率50R/分照射群では線量率5R/分照射群よりも高度であったと報告されている¹⁶⁾。肺血管内腔容積についての実験では、照射後の肺血管内腔容積の変化は、線量率10R/分にて照射した群では毎分100Rにて照射された群に比し軽度であったという⁹⁾。

この一連の研究を通し、日常臨床に用いられる毎分10Rないし100R程度の線量率の差によつても、照射後の肺微小血管系障害に差を認める結果であった。

組織障害軽減の有力な方法として分割効果がよく用いられ、実験的にも致死効果²⁰⁾、組織障害⁹⁾¹⁰⁾¹⁶⁾について確かめられている。

本実験における分割効果の実験では、照射期間及び週間線量を等しくした場合、170rad×6/Wにて照射した群が510rad×2/Wにて照射した群より

肺血流の変化は軽度である結果であつた。

マウスの致死効果については、平均線量が同じ場合には、一回線量を大きくして分割回数を少なくする方が致死効果は大となると報告されている²⁰⁾。腎血管障害においても、照射線量及び照射期間を等しくした場合に障害が軽減されるといふ¹⁹⁾。

肺血管内腔積に対する照射の影響においても、照射線量及び照射期間を一定とした場合は、分割を多くすることにより障害は軽減されると報告されている¹⁹⁾。

分割照射の終了した2週後の変化に比し、4週後の肺血流は正常値に近く戻つていたが、これは、照射による急性反応期における変化¹⁴⁾の軽減によるものとも考えられる。

臨床に通常用いられる程度の分割でも明らかに分割効果が認められる²¹⁾。組織障害軽減が重要な意義をもつ肺を含む照射では、多分割、小線量照射が有効であり、肺癌の放射線治療に有効な方法と考えられる。

結 論

肺動脈血流に対する照射の影響をラット肺について検討し、次の結果を得た。

1. 1,000rad 一回照射後の肺動脈血流は、照射後1～3日の早期に増加し、2～4週後には減少した。3,000rad 一回照射後の肺動脈血流は、照射後早期の増加はみられず、2～4週後には著明な減少がみられた。

2. 1,000rad 一回照射による肺動脈血流は、100R/分の線量率照射の場合に比べ、10R/分の低線量率照射では変化が軽減され、線量率効果がみられた。

3. 週間線量を1,020rad と等しくした場合、170rad 週6回照射の肺動脈血流に対する影響は、510rad 週2回照射の場合に比べ影響は軽微であつた。肺動脈血流に対する照射の影響においても分割効果が認められた。

4. 肺動脈血流に対する肺照射の早期の血流増加は、肺毛細管系の早期における著明な拡張と血流停滞によるものである。2～4週後にみられる

肺動脈血流の減少は肺血管内腔容積の減少によるものである。

本論文の要旨は第34回日本医学放射線学会総会において発表した。

稿を終るに当り、終始御懇篤なる御指導、御教示を頂いた藤原寿則助教授に深謝致します。

文 献

- 1) Deeley, T.J.: The effects of radiation on the lungs in the treatment of carcinoma of the bronchus. *Clin. Radiol.*, 11: 33—39, 1960
- 2) Shrivastava, P.N., Hans, L. and Concannon, J.P.: Changes in pulmonary compliance and production of fibrosis in x-irradiated lungs of rats. *Radiology*, 112: 439—440, 1974
- 3) Phillips, T.L. and Margolis, L.: Radiation pathology and the clinical response of lung and esophagus. (In) Vaeth, J.M., ed: *Front. Radiation Ther. Onc.*, Vol. 6, pp. 254—273, 1972, S. Karger, Baltimore
- 4) 河村文夫, 竹川佳宏, 藤原寿則, 吉田明義: 肺癌の放射線治療における肺耐容線量の検討. 癌の臨床, 21: 511—515, 1975
- 5) Warren, S. and Spencer, J.: Radiation reaction in the lung. *Am. J. Roentgenol.*, 43: 682—701, 1940
- 6) Engelstad, R.B.: Die Strahlenreaction in den Lungen beim Menschen. *Acta Radiol.*, 18: 32—44, 1940
- 7) 河村文夫, 麻植淳治, 長瀬正彦: 照射による微小循環系の障害. 細胞, 12: 548—558, 1975.
- 8) 藤原寿則, 竹川佳宏, 長瀬正彦, 秋山 元: 正常組織の血管系障害とその軽減. 癌の臨床, 21: 470—473, 1975
- 9) 真野博文: 正常組織に対する放射線の作用, 肺微小血管系に対する照射の効果. 四国医誌, 27: 305—312, 1971
- 10) 河村文夫, 藤原寿則, 板東一彦, 麻植淳治, 竹川佳宏, 田頭 坦: 肺血管系に対する放射線の影響. 日本医放会誌, 33: 412—417, 1973
- 11) Rubin, P. and Casarett, G.W.: *Clinical Radiation Pathology I*, pp. 441—444, 1968, W.B. Saunders Company, Philadelphia
- 12) 田岡忠弘: X線学的肺機能についての研究, 肺癌術後照射による肺機能の変化. 日本医放会誌, 24: 1242—1254, 1965
- 13) DeLand, F.H. and Wagner, H.N.: *Atlas of Nuclear Medicine*, Vol. 2, Lung and Heart, pp. 3—4, 1970, W.B. Saunders Company, Philadelphia
- 14) Dunjic, A.: Blood flow and permeability in liver, kidney and lung, 3. *Current Topics in*

- Radiation Research, Vol. 10, pp. 124—134, 1974, North-Holland
- 15) 藤原寿則：正常組織に対する放射線の作用, 3. 肝毛細血管に対する作用. 日本医放会誌, 30: 553—557, 1969
 - 16) 藤原寿則：正常組織に対する放射線の作用, 2. 腎毛細血管に対する作用. 日本医放会誌, 29: 547—552, 1969
 - 17) 藤原寿則：正常組織に対する放射線の作用, 4. 小腸毛細血管に対する作用. 日本医放会誌, 30: 550—554, 1970
 - 18) Song, C.W. and Levitt, S.H.: Effect of X irradiation on vascularity of normal tissues and experimental tumor. Radiology, 94: 445—447, 1970
 - 19) 秋山 元, 藤原寿則, 長瀬正彦, 竹川佳宏, 渡辺紀昭, 高麗文晶, 内本 正, 木曾哲司: 乳癌術後照射例の局所肺動脈血流障害とデキストラン 硫酸 エステルの投与効果. 臨放, 22: 1211—1217, 1977
 - 20) 河野幸子: 時間因子の検討, マウス致死効果に対する分割因子の実験的研究. 日本医放会誌, 29: 93—106, 1969
 - 21) 河村文夫, 竹川佳宏, 河野幸子, 藤原寿則, 天羽一夫: 分割照射と組織障害. 癌の臨床, 22: 107—110, 1976
-