The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	肺血管系に対する放射線の影響
Author(s)	河村, 文夫; 藤原, 寿則; 坂東, 一彦 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1973, 33(5), p. 412-417
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20567
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

肺血管系に対する放射線の影響

徳島大学医学部放射線医学教室（主任：河村文夫教授）
河村　文夫　　藤原　寿則　　板東　一彦
麻植　淳治　　竹川　佳宏　　田頭　坦

（昭和48年2月9日受付）

Effects of Irradiation on the Vascularity of Rat Lung

Fumio Kawamura, Kazunori Fujiwara, Kazuhiko Bando, Junji Oe,
Yoshihiro Takegawa and Hiroshi Tagashira
Department of Medical Radiology, School of Medicine Tokushima University, Tokushima
(Director: Prof. Fumio Kawamura)

Research Code No.: **407**
Key Words: *Dose fractionation, RBE, Vascularity, Lung, Intravascular volume*

The effects of irradiation on the intravascular volume of rat lung were investigated with respects to (A) change of intravascular volume with time after irradiation, (B) the effect of the dose of irradiation, (C) the influence of the quality of radiation and (D) the effect of fractionation of the dose.

A) After a single irradiation with 1000 rad, applied locally to the lung, the intravascular volume increased significantly in 1 to 3 days and decreased again 7 to 14 days after irradiation.

B) The effects of doses of 200 to 1000 rad were examined. Increase of the intravascular volume was observed following irradiation with doses of 400 rad or more and the increase was proportional to the dose applied.

C) To examine the influence of the quality of radiation animals were irradiated with 1000 rad of 200 KV X-rays, ^{60}Co γ-rays, 6 MV X-rays and 12 MeV electrons. The increases in intravascular volume following irradiation with ^{60}Co γ-rays, 6 MV X-rays and 12 MeV electrons were almost the same, and were less than those in animals irradiated with 200 KV X-rays.

D) To study the effect of dose fractionation, a total dose of 1200 rad was applied in 4, 6 and 12 fractions over a period of 14 days and the intravascular volume was measured 1 and 2 weeks after the first irradiation. Results suggested that, when the overall time and total dose were constant, change in the intravascular volume decreased with increase in the number of fractionations.

緒　論

放射線照射時の組織障害のうち，放射線の微小血管系に対する影響が重視されるようになり種々検討されている[1)13)14)].

著者らは組織機能に重要な意義をもつ毛細血管の照射後の変化を，肝，腎，小腸，肺などの臓器について検討し，形態的変化が照射直後より現われ，数日後においてもなお著明に認められることを報告してきた[4)5)6)10)].

肺は血管系に富み[11)]，放射線感受性の高い臓器とされている．放射線照射時の副障害として放射線肺臓炎，肺線維症などがみられ，これらは臨床治療上多くの制限を与えている[2)18)].

これら肺障害に対しては微小血管の反応が重要

な役割を果していると考えられる．毛細血管系に対する照射の影響として，早期よりの毛細血管系の拡張が定量的に認められている．Song らによる ^{51}Cr 赤血球標識法により血管内腔容積を定量的に測定し得るので，照射後の肺微小血管系の拡張の程度を検討することが可能である[16)17)]．

本研究では，ラット肺局所照射において，^{51}Cr 赤血球標識法を用いた照射後の血管内腔容積の経時的変化と照射線量との関係について検討し，更に，線質および分割による影響をあわせ検索した結果を報告する．

実験材料および方法

実験動物としては体重約 200 g の Donryu ラットを使用し，固型飼料（オリエンタルMR^2）および水にて飼育した．

照射には ^{60}Co γ 線（線量率 100 R/分），200 KV X線（線量率 100 R/分），6 MV X線（線量率 100 R/分）および電子線（12MeV，線量率200 r/分）を用いた．厚さ3 cm の Mix D で作られた照射容器を使用し，6 MV X線および電子線においてはピーク吸収線量になるように上に厚さ1 cm のアクリル樹脂板をのせ，容器中央における照射線量を Radcon 線量計 Probe No.606にて測定し，吸収線量を算出した．照射は肺局所照射とし，横5 cm×縦3 cmの照射野を設定した．

動物は対照群10匹，照射群各々5～10匹を使用した．

線量と効果の関係は200KV X線にて200，400，600，800および1000 rad にて照射し，検討した．

線質効果は 200KV X線，6 MVX線，^{60}Co γ 線および電子線にて各群1000 rad の1回照射を行い，照射後1，3，7および14日の各々5～10匹のラットの肺血管内腔容積の変化を比較検討した．

線量分割の影響に対する検討は，週間線量を 600 rad とし，100 rad 週6回照射群，200 rad 週3回照射群および 300 rad 週2回照射群の3群につき，照射開始後第1および第2週目の肺血管内腔容積の変化を比較検討した．

照射後の肺血管内腔容積の定量には Song らの ^{51}Cr 赤血球標識法を用いた[16)]．健常ラットより心穿刺にて採取した血液1 ccをヘパリン処理試験管に入れ，250μCi の ^{51}Cr-Sodium chromate を加える．これを37℃の恒温槽にて45分間培養した後，生理食塩水にて数回洗滌し，標識されなかつた ^{51}Cr を洗い流す．この標識赤血球に生理食塩水を加えて1 ccとし，ラット1匹当り0.2ml を尾静脈より注射した．一定時間後，各動物より心穿刺にて1 ccを採血した．開胸して肺血管系を結紮後，全肺を摘出し，血液および肺の放射能活性を Well 型 Scintillation counter にて測定し，次式より照射後の肺血管内腔容積を算出した．

$$\text{肺血管内腔容積 (ml/g)} = \frac{\text{肺1 g当りの } ^{51}\text{Cr-放射能活性}}{\text{血液1 ccの } ^{51}\text{Cr-放射能活性}}$$

実験結果

1）照射時の肺血管内腔容積の変化

対照群ラット10匹の ^{51}Cr 赤血球標識法にて測定した肺血管内腔容積は0.27±0.02ml/g（100±7％）であつた．

200KV X線1000 rad肺局所照射後の肺血管内腔容積の変化を照射後1日，3日，7日および14日にて測定した（Table 1，Fig. 1）．照射後1日目は0.46±0.03ml/g，3日目にては0.48±0.02ml/g と増加し，以後，7日目にて0.43±0.03ml/g，14日目にて0.40±0.03ml/g の値を示した．

Table 1. Time course of changes in intravascular volume of rat lung after 1000 rad local irradiation

Time after irradiation	Vascular volume (ml/g)	Per cent of control
Before irradiation (Control)	0.27±0.02	100± 7
1 day	0.46±0.03	170±10
3 days	0.48±0.02	178± 9
7 days	0.43±0.03	159±12
14days	0.40±0.03	148±11

非照射群の肺血管内腔容積を 100とした場合，肺局所1000 rad 照射後1日では 170±10，3日では 178±9，7日では 159±12，14日では 148±11となる．

照射後の肺血管内腔容積は照射後1日の早期においても著明な変化がみられ，3日後に最大とな

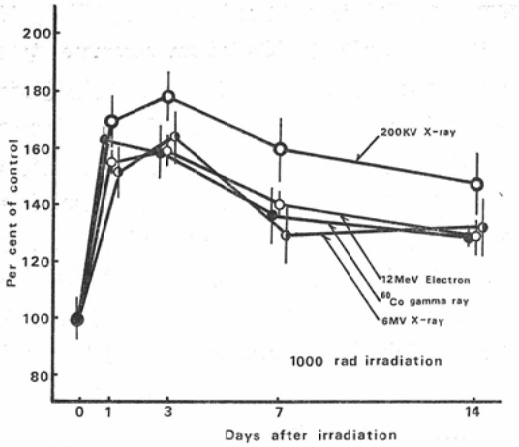

Fig. 1. Changes in intravascular volume of rat lung after irradiation.

り，以後，7日後，14日後と減少するが，なお照射前の値に比し明らかな増加が継続する．

2)　照射線量と肺血管内腔容積の変化

照射線量と肺血管内腔容積の変化を，200KV X線にて200，400，600，800および1000 rad 照射群につき検討した．線量率はいずれの群も 100 R/分とし，変化が著明である照射後3日の肺血管内腔容積を測定した．

200rad 照射群にては0.26±0.02ml/g と対照群の0.27±0.02ml/g と差を認めないが，400 rad，600 rad，800 rad および1000 rad 照射の各群にてはいずれも肺血管内腔容積の明らかな増加を認めた（Table 2，Fig. 2）．

対照群の肺血管内腔容積を100とした場合，400 rad では133±9％，600 rad では151±10％，800 rad では170±8％，1000 rad では178±9％となり，線量の増加と共に大となる結果であつた．

3)　線質と照射後の肺血管内腔容積

線質と照射後の肺血管内腔容積との関係を^{60}Co γ 線，6 MVX線，12MeV 電子線および 200KV X線照射群につき比較検討した．1000 rad の肺局所1回照射を行い，線量率は電子線照射群にては 200r/分，他の3群にてはいずれも 100 R/分である．

^{60}Co γ 線1000 rad 照射後の肺血管内腔容積は，

Table 2. Changes in intravascular volume of rat lung 3 days after irradiation of 200 KV X-ray

Dose	Vascular volume (ml/g)	Per cent of control
control	0.27±0.02	100± 7
200 rad	0.26±0.02	96± 7
400 rad	0.36±0.02	133± 9
600 rad	0.41±0.03	152±10
800 rad	0.46±0.02	170± 8
1000 rad	0.48±0.02	178± 9

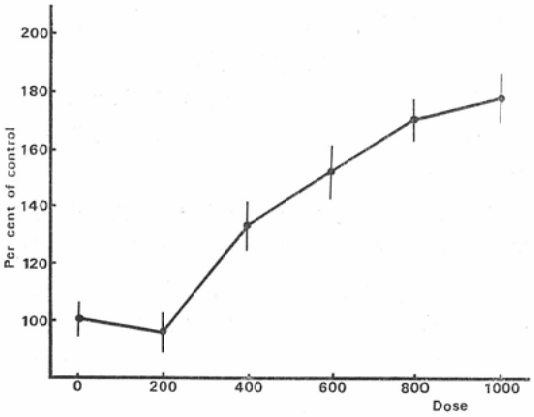

Fig. 2. Changes in intravascular volume of rat lung 3 days after irradiation of 200 KV X-ray.

照射1日後においては照射していない対照肺に比し 163±5％，3日後では 159±10％，7日後では 137±10％，14日後では 130±3％となつている（Table 3，Fig. 1）．

6 MV X線照射においては，1日後では 152±10％，3日後では 163±9％，7日後では 130±11％，14日後では 133±10％となつていた．

12MeV 電子線照射においては，1日後では155±4％，3日後では 159±5％，7日後では 141±5％，14日後では 130±6％となつていた．

^{60}Co γ 線，6 MV X線，12MeV 電子線のいずれにおいても照射後1～3日でラット肺血管内腔容積は最大の増加を示し，7～14日においてもなお30％以上の増加を認めた．^{60}Co γ 線，6 MV X線および12MeV 電子線照射において，肺血管内腔容積の増加の程度には差を認めなかつた．

Table 3. Changes in intravascular volume of rat lung irradiated with 1000 rad of ^{60}Co γ-ray, 6 MV X-ray, 12 MeV electron and 200 KV X-ray

Radiation qualities \ Time after irradiation	Before irradiation (Control)	1 day	3 days	7 days	14days
^{60}Co γ-ray	0.27±0.02ml/g (100±7%)	0.44±0.01ml/g (163±5%)	0.43±0.04ml/g (159±10%)	0.37±0.03ml/g (137±10%)	0.35±0.01ml/g (130±3%)
6 MV X-ray		0.41±0.03ml/g (152±10%)	0.44±0.02ml/g (163±9%)	0.35±0.03ml/g (130±11%)	0.36±0.03ml/g (133±10%)
12MeV electron		0.42±0.01ml/g (155±4%)	0.43±0.01ml/g (159±5%)	0.38±0.01ml/g (141±5%)	0.35±0.02ml/g (130±6%)
200 KV X-ray		0.46±0.03ml/g (170±10%)	0.48±0.02ml/g (178±9%)	0.43±0.03ml/g (159±12%)	0.40±0.03mg/l (148±11%)

Table 4. Changes in intravascular volume of rat lung after start of fractionated irradiation of ^{60}Co γ-ray

Dose fractionation \ Time after irradiation	Before irradiation (Control)	7 days	14days
100rad × 6/week	0.27±0.02ml/g (100±7%)	0.28±0.02ml/g (104±7%)	0.29±0.03ml/g (107±10%)
200rad × 3/week		0.31±0.01ml/g (115±2%)	0.32±0.02ml/g (119±6%)
300rad × 2/week		0.35±0.02ml/g (130±8%)	0.36±0.02ml/g (133±8%)

これに対し，200KV X線照射時の肺血管内腔容積は照射後1日，3日，7日および14日のいずれにおいても増加の程度は大で，^{60}Co γ 線，6 MV X線あるいは12MeV 電子線照射群に比しその程度は大であつた．

^{60}Co γ 線，6 MV X線および12MeV 電子線1000 rad 照射時の肺血管内腔容積の増加の程度は，200KV X線のほぼ 900 radに相当していた．

4) 線量分割の影響

照射後の肺血管内腔容積の変化に対する線量分割の影響を，週間線量を等しく 600 rad とし，100 rad 週6回照射群，200 rad 週3回照射群，300 rad 週2回照射群の3群につき比較検討した．照射には ^{60}Co γ 線を用い，線量率はいずれの群も 100 R/分とした．

100 rad週6回照射群においては，照射開始後7日にて肺血管内腔容積は対照群の 104±7%となり，14日後では 107±10%となり，照射しない対照群と殆ど差を認めなかつた (Table 4, Fig. 3).

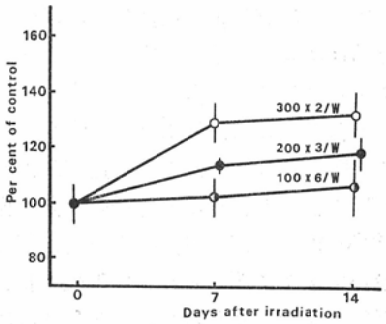

Fig. 3. Changes in intravascular volume of rat lung during fractionated irradiation.

200 rad 週3回照射群においては，7日後では 115±2%となり，14日後では 119±6%となつた (Table 4, Fig. 3).

300 rad 週2回照射群においては，7日後では 130±8%，14日後では 133±8%となり，血管内腔容積の明らかな増加を認めた (Table 4, Fig. 3).

300 rad 週2回照射群の変化が最も大で，100 rad 週6回照射群の変化は軽度であり照射しない対照群との差を認めなかつた．

照射線量および照射期間を一定とした場合，線量の分割により血管系の変化が軽減される結果であつた．

結括および考按

ラット肺血管内腔容積は肺局所放射線照射により増加し，照射後1日より3日にて最大となり，以後，7日より14日にて増加の程度は減少してくるが，なお明らかな肺血管内腔容積の増加が認められた．線量の増加により変化は高度となる結果であつた．

一般に，肺は放射線感受性の高い臓器とされ，実験的ならびに臨床的に，照射後の肺における変化が報告されている．

Warren ら[19]は，照射後の肺にみられる病理学的変化を早期，主反応期および晩期の3つの時期に分類している．早期の反応は，照射数時間後より数日後に認められる毛細血管の拡張と充血を主とするものである．

本実験における照射後の肺血液量の変化は，時間的には Warren らの早期反応の時期に一致し，照射後にみられる肺の病理組織学的変化に対する血管系の役割が重要であることが推定される．

教室の真野は，マウス肺の毛細血管系に与える照射の影響を検討し，肺の動静脈系の微小血管に対する ^{60}Co γ 線1回全身照射の影響は照射後3時間においてすでに認められ，照射後1日目においては毛細血管の拡張がみられ，3日後には更に拡張は著明となると報告している[10]．本実験で認められた照射後のラット肺における血液量の変化は，この肺毛細血管系の照射後の形態的変化[10]と対比することができる．

Song らはラットの皮膚および筋肉の照射後の血液量を測定し，X線の 500 rad より3000 rad の照射にて血液量は照射後2日目より増加し，12日目にて回復の傾向を示すことを認めている[16]．本実験のラット肺における照射後の血液量の変化も Song らの結果と同様の傾向であつた．

照射後のラット肺血管内腔容積の変化に対する線質の影響については，^{60}Co γ 線，6 MV X線および12MeV 電子線照射群ではほぼ等しく，200 KV X線照射群に比して軽度であつた．

Sinclair らによれば，200KV X線に対するＲＢＥはマウスおよびラット LD_{50} を指標とした場合，^{60}Co γ 線では0.85および0.86であり，22MV X線では0.82および0.85であるという[15]．また，22MV X線の ^{60}Co γ 線に対するＲＢＥはほぼ1であるという．

本実験におけるラット肺血管内腔容積の3日後の変化で 200KV X線を基準とした場合のＲＢＥは，^{60}Co γ 線，6 MV X線，12MeV 電子線の三者とも 0.9となつていた．血管系の変化に対するＲＢＥはマウスの致死効果とほぼ同じ値であつた．

線量の分割については，週間線量を等しくした場合，ラット肺血管内腔容積に対する照射の影響は300 rad 週2回照射群にて最も大きく，ついで，200 rad 週3回照射群，100 rad 週6回照射群の順であつた．

同様の結果は，マウスの肺および小腸毛細血管系の形態的変化についても認められている[4)14]．

Jennings らは肺に対する分割照射を試み，肺血管系の障害においては分割効果が認められたといつている[7]．

時間—線量相関 (Time-dose relationship)[8)12]によれば，週間線量を等しくした場合，一定の効果を現わすに必要な線量は等しくなるはずであるが，週間線量を等しくし分割を変えたマウスの致死効果に対する実験では，一回線量を大として分割を少なくした方が効果が大となることが確かめられている[8)9]．

週間線量を等しくして分割を変えた本実験では，分割を少なくし一回線量を大にした方が効果は大で，致死効果におけると同様であつた．

照射による血管系に対する障害が重要な意義をもつ肺組織に対する照射に際しては，微小血管系に対する影響も十分考慮すべきであろう．

臓器血管内腔容積に対する照射効果およびこれ

に関与する因子として，線質および線量分割の影響が明らかに認められるが，治療可能比の面より，正常組織と腫瘍組織につき比較検討が必要である．

結　論

ラット肺微小循環系に対する照射の影響を，^{51}Cr 赤血球標識法による血管内腔容積を指標として検討し，次の結果を得た．

(1) 照射後の肺血管内腔容積は1日より3日にて最大となり，7日より14日にても増加が継続していた．この変化は，毛細血管系の形態的変化と一致する．

(2) 照射後の肺血管内腔容積の変化は，^{60}Co γ 線，6MV X線，12MeV 電子線照射群にてはほぼ等しく，200KV X線照射群に比し軽度であつた．

(3) 照射後の肺血管内腔容積の変化は，線量の分割により軽減される．

本研究は，昭和46年度および47年度の文部省科学研究費補助金の援助によつた．

文　献

1) Christian, E.J.B. and Stearner, S.P.: Gamma-ray induced permeability changes in relation to early mortality in the chick. Radiat. Res. 25 (1965), 146—157.
2) Ellinger, F.: Effects of ionizing radiation on the respiratory tract. Medical Radiation Biology, Thomas, Illinois, 224—234, 1957.
3) Ellis, F.: The dose-time relationship in radiotherapy. Brit. J. Radiol. 36 (1963), 153—162.
4) 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 (1969)，547—552.
5) 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，29 (1969)，553—557.
6) 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 (1970)，550—554.
7) Jennings, F.L. and Arden, A.: Development of experimental radiation pneumonitis. Arch. Pathol. 71 (1961), 437—446.
8) 河村文夫・藤原寿則：放射線治療における時間的因子の諸問題．癌の臨床13 (1967)，585—591.
9) 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 (1969)，93—106.
10) 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 (1971)，305—312.
11) 長石忠三・山下政行：気管支肺胞系・肺の血管系，肺の構造，上巻，医学書院，東京，137—187，1957.
12) Oliver, R.: Theoretical implication of cell survival data in relation to fractionated radiotherapy treatments. Brit. J. Radiol. 36 (1963), 178—182.
13) Scanlon, G.T.: Vascular alteration in the irradiated rabbit kidney, A microangiographic study. Radiology 94 (1970), 401—406.
14) Sherer, F. and Stender, H.: Strahlenpathologic der Zelle, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963.
15) Sinclair, W.K.: The relative biological effectiveness of 22 MV X-rays, ^{60}Co Gamma-rays and 200 KV X-rays, VII. Summary of studies for five criteria of effect. Radiat. Res. 16 (1962), 394—398.
16) Song, C.W. and Levitt, S.H.: Effect of X irradiation on vascularity of normal tissues and experimental tumor. Radiology 94 (1970), 445—447.
17) Song, C.W. and Levitt, S.H.: Vascular changes in Walker 256 Carcinoma of rats following X irradiation. Radiology 100 (1971), 397—407.
18) 田岡忠弘：X線学的肺機能についての研究，乳癌術後照射による肺機能の変化．日本医放会誌 24 (1965)，1242—1254.
19) Warren, S. and Spencer, J.: Radiation reaction in the lung. Amer. J. Roentgenol. 43 (1940), 682—701.