OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	放射線口腔死における線質効果及び2分割照射の効果
Author(s)	安藤, 興一; 小池, 幸子; 福田, 信男 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1983, 43(2), p. 349-354
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20688
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

放射線口腔死における線質効果及び2分割照射の効果

放射線医学総合研究所臨床研究部
安藤 興一　小池 幸子　福田 信男
放射線医学総合研究所物理研究部
金井 達明　平岡 武　河内 清光
日本大学歯学部放射線学教室
陣内 研一

（昭和57年2月12日受付）
（昭和57年4月5日最終原稿受付）

Effects of Radiation Qualities and 2 Fractionated Irradiation on Radiation Oral Death

Koichi Ando[1], Sachiko Koike[1], Nobuo Fukuda[1], Tatsuaki Kanai[2], Takeshi Hiraoka[2], Kiyomitsu Kawachi[2], and Kenichi Jinnouchi[3]
[1]Division of Clinical Research, National Institue of Radiological Sciences, Chiba, Japan
[2]Division of Physics, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan
[3]Department of Radiology, School of Dentistry, Nihon University, Tokyo, Japan

Research Cord No.: 403.7
Key Words: Neutron, Proton, RBE, Time factor, Oral tissue

Radiation oral death was revisited in view of radiation qualities and fractionated irradiation. RBE values of fast neutron, Proton, X-ray and ^{60}Co γ-ray in oral death ($LD_{50/20}$) were 1.57, 1.01, 1.19 and 1.00, respectively. Administration of a hypoxic cell sensitizer Misonidazole did not modify the $LD_{50/20}$ value, indicating that hypoxic cells were not involved in radiation oral death. Fractionated irradiation revealed that recovery capacity of target tissue in charge of radiation oral death was 30% and 8% after γ-ray and neutron irradiation, respectively. Traget tissue was localized by proton irradiation with its Bragg Peak, and tongue was found to be the probability.

1. 緒　言

各臓器・組織の放射線障害を定量化する事は，放射線生物学の主要な課題の一つである．現在までのところ，皮フ，腸，骨髄，脊椎，肺，食道[1)2)3)4)]について実験的に分割照射の効果及び線量効果等が調べられており，放射線治療の基礎的理解に貢献している．一方，口腔組織は臨床上放射線治療の適応部位であるが，実験的研究としては，味覚障害（5）や粘膜壊死（6）について報告があるが，充分ではない．

1956年にQuastlerらにより放射線口腔死がゲッ歯類に見られると報告されて以来[7)]，その標的組織に関する研究[8)9)]が行なわれてきている．最近では放射線防護剤や低酸素細胞感剤の効果が口腔死に関して報告されており[10)11)]，この死に関する基礎的理解が必要になってきていると思われる．

今回我々は，口腔死の放射線線質依存性を調べるとともに，2分割照射時における標的組織の回復能について検討したので，ここに報告する．

2. 材料と方法

実験にはC3H/He Ms Nrs ICRf 雌マウスの10ないし12週齢を用いた．^{137}Cs　γ線照射時にはSPF (Specific pathogen Free) 施設にて，その他

の照射実験ではconventional施設にて飼育した．体重は25gないし30g，平均28gであった．照射時に0.06mg/gのネンブタール麻酔を施行した．

照射線源は，放医研サイクロトロンから得られる30MeV ($d^+ \rightarrow Be$) 速中性子線（0.73Gy/min）及び70MeV陽子線（90Gy/min），200kvp X線（3.5Gy/min，半価層1.15mmCu），^{60}Co γ線（～1.0Gy/min），及び^{137}Cs γ線（～0.72Gy/min）を用いた．線量測定は対電離箱法（速中性子線）(12)，及び平行平板型電離箱法（陽子線）(13)を用いて毎回行なった．X線はDuplex線量計でモニターしつつ照射した．

シールドには3 mm及び50mm厚の鉛をそれぞれX線及び^{137}Cs γ線に用いた．^{60}Co γ線，速中性子線及び陽子線の場合は治療用コリメーターを用いた．耳介部より前方の頭部を20cm×3 cm幅の長方形照射野内に置き，下顎から頭部方向にビームが入射された．X線以外は適当な厚さのルサイトを以ってbuild upとした．陽子線の照射では2種類のBragg Peakを用いた．すなわち，range modulatorを使用したSpread-Out-Bragg-Peak及びそれを使用しないMono-Peakとである．前者では入射部からPeak最後端までが均質に照射されるが，後者ではPeak部（半値幅3.3 mm）のみが照射される．

Misonidazoleはロッシュ社から供与されたものを使用直前0.85%生理食塩水にて溶解して，0.5 mg/gを腹腔内投与した．ネンブタールはその15分後に投与し，照射は15分後に行なった．

3. 結　果

(i) 死亡時期と線質との関係

頭部一回照射後に出現する死は，^{137}Cs γ線照射の場合，10日目から17日目に認められた．線量の増大とともに死亡時期は早くなる傾向は認められたが，有意な差はなかった（Fig. 1）．また，線質の違いは死亡時期に何ら影響しなかった（Table 1）．

(ii) 陽子線照射による標的組織同定の試み：陽子線は深部組織に於いてBragg Peakをもつ特徴を有する．70MeVのエネルギーではPeak位置は38mm（水等価）である（13）．このPeak位置を口腔組織の標的組織に合わせれば，放射線口腔死が出現し，標的組織からズレたPeak位置では口腔死が無いと推論し，実験を行なった．Peak

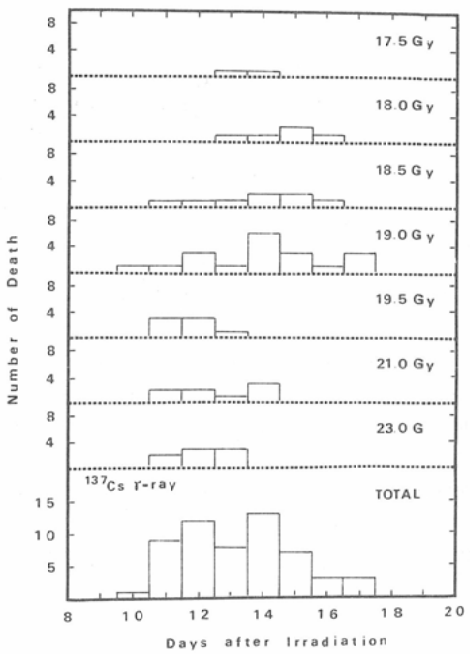

Fig. 1　Time distribution of radiation oral death after single irradiation of whole head.

Table 1　Time of death after whole head irradiation

Radiation qualities	Dose range (Gy)	Time of death after irradiation (days)		Number of mice
		Range	Mean (95% confidence limit)	
^{137}Cs γ-ray	18.0-23.0	10-17	12.9 (12.4-13.4)	47
^{60}Co γ-ray	18.0-19.0	12-16	13.2 (12.5-13.9)N.S.a)	12
70MeV proton	15.5-23.0	10-16	12.5 (12.2-12.8)N.S.	72
200kVp X-ray	15.0-17.0	10-15	13.0 (13.5-14.3)N.S.	29
Fast neutron	11.5-14.0	10-16	12.6 (12.3-12.9)N.S.	58

a) N.S.: not significant

先端の線量は46Gyであった．Peak位置を変化させる手段としては種々の厚さの異なったLucite板（24mm厚から32mm厚まで）を用いた．Table 2の第2桁に示された数値は，Lucite板により変化を受けた陽子線のPeak位置である．ただし，硬組織の関与は考慮せず，水等価とした．入射ビームは下顎方向から入り，口腔底，舌，上顎，脳を経て頭皮方向へと照射された．Spread-Out-Bragg Peakはrange modulatorを併用する事により得られ，入射部からTable 2のresidual rangeで示された深さまでの組織を全て照射できる．一方，Mono-Peakではresidual rangeに示された深さに在る組織を選択的に照射する．結果はTable 2に示したが，Spread-Out-Bragg-Peakでは深部位置5 mm，8 mm，10mmまでの組織を照射した時，口腔死が顕著に認められた．Mono-Peakでは5 mm，及び8 mmの位置で100%の口腔死が認められたが，10mmでは67%と減少していた．

（iii）RBEとSER

放射線口腔死のRBEは，LD 50/20日を指標にして得た．一つの線量につき8ないし16匹，線質毎に50～90匹のマウスを用いた．線量一死亡率関係をFig. 2に示した．プロビット分析法によりLD 50値を求め，^{137}Cs γ線での値を対照にした場合のRBE値をTable 3に示した．70MeV陽子線はγ線と同じ効果を示すが，200 kVp X線は約20%，速中性子線では約60%効果が強かった．

放射線口腔死に低酸素細胞が関与しているか否かを知る為に，Misonidazoleを投与したマウスのLD 50/20日を調べた．その結果，sensitizer enhancement ratio (SER)は0.98であり，低酸素細胞はこの死に関与していないことが判った．

（iv）2分割照射

分割照射により細胞の回復が起こる．一回照射

Table 2　Local irradiation of head by 70 MeV proton beam

Lucite thickness (mm)	Residual range[a] from skin (mm)	Number of death/Number of irradiated mice	
		Spread-out-Bragg-Peak[b]	Mono-Peak[c]
24	10	6/6	4/6
26	8	5/6	6/6
28	5	5/6	6/6
30	3	3/6	5/6
32	0.5	0/6	2/6

a) Indicated depth (water equivalent) in oral tissue beyond which proton's peak dose droppes sharply.
b) *All* tissues involved in the residual range were irradiated by 20 Gy of proton beam.
c) Mono-Peak (40 Gy) irradiated only those tissues localizing at depth indicated by residual range.

Table 3　LD_{50} and RBE values in oral radiation death

Radiation qualities	$LD_{50/20\ days}$ (95% confidence limit)[a]	RBE
^{137}Cs γ-ray	18.37 (17.99-18.66)	—
^{60}Co γ-ray	18.35 (17.65-18.72)	1.00
70MeV proton	18.17 (17.89-18.58)	1.01
200kVp X-ray	15.44 (15.03-15.74)	1.19
Fast neutron	11.72 (10.93-11.98)	1.57
^{137}Cs γ-ray + Misonidazole	18.69 (18.27-19.06)	0.98[b]

a) Gy.
b) Sensitizer enhancement ratio (SER).

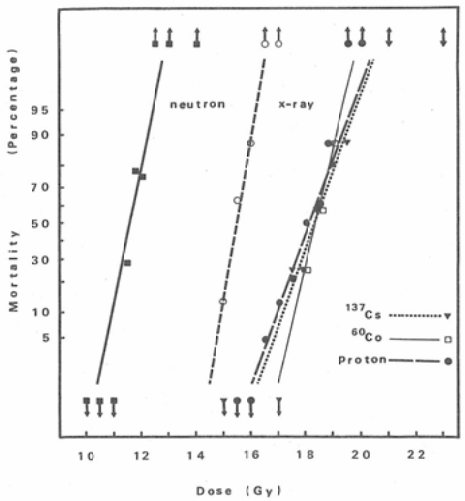

Fig. 2　Dose mortality relationships after single irradiation.

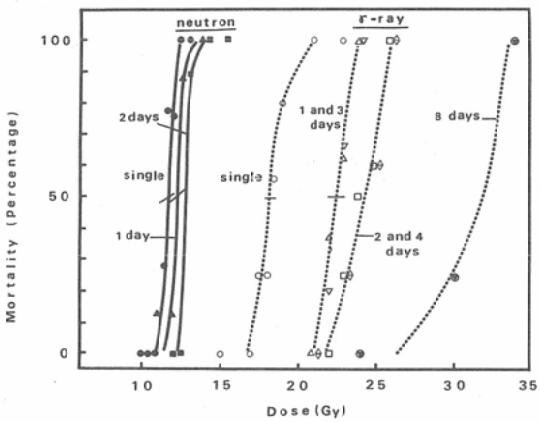

Fig. 3　Dose mortality relationships after 2 doses Fractionation of ^{137}Cs γ-ray. Bars indicate 95% confidence limits.

と同一効果を得る為には，分割照射線量を増大させねばならない．分割時間間隔によっていかに線量が増大するかを調べた．照射には等線量分割法を行ない．^{137}Cs γ線及び速中性子線での結果をFig. 3に示す．γ線の場合，分割時間を延ばすと明らかな線量の増大が認められたが，2日ないし4日間隔の場合複雑な変動を示した．即ち，2日と4日の時間間隔では線量は同じであったが，3日では1日間隔と同じ線量になっていた．一方，速中性子線の場合，分割時間間隔による線量増大

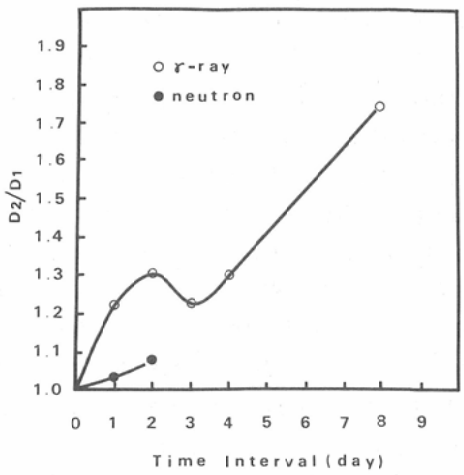

Fig. 4　Recovery capacity of the target tissue in oral radiation. D_2 indicates LD50/20 days after 2 doses 2 Fractionation while that after single irradiation was D_1.

は少なかった．この変動を明確に示したものがFig. 4である．D_2は2分割照射時のLD 50/20日値，D_1は1回照射時のものである．因みに，1日間隔での線量増大はγ線で4 Gy，速中性子線では0.4Gyであった．

4. 考　察

放射線口腔死に於ける標的組織として，舌粘膜(8)が考えられている．陽子線による我々の実験では，口腔底から5ないし8 mm（水等価）のところに標的があるという結果が得られた．舌粘膜しかも舌背部粘膜から口蓋粘膜がこの部位に相当すると思われる．勿論，頭部は骨や歯牙などがあり，水等価の値は正確な深さを表現していないから，誤差はある程度考える必要はあろう．Mono-Peakで10mm深さの部分は脳に相当する．peak自体は舌や口蓋部を通過してしまっているわけだが口腔死が認められた．これはpeakが物理的に幅をもっており，(半値幅で約3.3mm)，またpeak線量がLD 50/20日値の2倍以上あった為peakの近心部に標的組織があった場合に相当するものと思われる．また，頭部全体を照射した場合，口腔死したマウスの上下口唇は癒着していたが，陽子線Mono-Peak 5mmないし8mm深さの場合，口唇癒着は認められなかった．従って，口唇部は

標的組織ではないと思われる．

放射線口腔死における線量一効果曲線は急峻な形を示しており，例えば速中性子線では0％から100％死亡率までの線量幅が1.0Gy，^{137}Cs γ線では4.0Gyであった．これは標的組織が均一である事を示唆している．これとの比較として食道死の場合を調べてみると(2)速中性子線で7 Gy，X線で16Gyという値が報告されている．食道死の場合Misonidazole投与によりLD 50値が減少する事から，低酸素細胞が含まれている事が考えている．我々の実験では，Misonidazole投与は何らLD 50/20日値を変化させなかった．同様な結果がGrigsbyらにより報告されている(11)．従って上記の食道や睾丸（14）皮フ（15）などとは異なって放射線口腔死の標的組織は低酸素細胞を含んでいないと思われる．

口腔死発現の時期は放射線の線質に依存せず，一定であった．このような例は腸死や骨髄死の場合にも知られており，幹細胞から機能細胞への移行時間及び機能細胞のturn over時間によって，死亡時期が決定される場合である[16]．我々の用いたマウスでは，舌粘膜基底層細胞の世代時間は28時間であり，基底層から棘・顆粒細胞への移行時間は約1日，棘・顆粒細胞にとどまる時間は約3日である(17)．従って，腸の場合と同様に考えれば，照射後4日目には機能細胞が消失するはずである．事実，陣内によれば，X線20Gy照射後の棘顆粒層細胞数は5日目に最低となっている（陣内他：未発表データ）．飢餓実験を行なったところ，水，食餌ともに与えぬ場合は7ないし12日目に死亡する事（未発表データ）及び，口腔死の場合5日目以降に水，食餌摂取量の低下がおこる（9）事から，飢餓を直接の死因とする考え（9）に同意する．

2分割照射により，放射線口腔死に於ける標的組織の特徴が判明してきた．すなわち，最初の照射後3日目に第2回の照射を行なうと，その前後に行なうよりも線量増加が少ないという点であり，2分割照射に於ける時間間隔と線量とは決して単純ではない．この変動が標的組織を構成する細胞そのものの変動に由来するものと仮定すると，Elkind type recovery patternに類似していると思われる．ただし，我々の場合には日数単位である．正常組織に於ける回復能力については，骨髄幹細胞（18），皮膚（19），腸クリプト（3）について報告されているが，いずれも数時間の間の回復である．一方，ヒトの皮膚では4日間隔で2分割照射を行なった時には2日や3日間隔よりも線量増加が少なかった（20）という．また，肺組織では緩慢回復slow repairがあり，数十日の単位で回復が進行する（21）という．勿論このような正常組織に於ける回復能力は一部repopulationも考慮しなければならないが，口腔死の場合やヒトの皮膚の場合では，幹細胞の細胞同調が日数単位で起こる事を考えるべきであろう．事実，舌粘膜基底層細胞はX線20Gy照射後2ないし3日後に細胞同調が認められている（陣内他；未発表データ）．

5. まとめ

放射線口腔死における標的組織の性格について検討した．^{137}Cs γ線を対照線質にとると，速中性子線のRBEは1.57，200kVp X線1.19，陽子線と^{60}Co γ線では1.0であった．低酸素細胞は口腔死に関与していない．また，分割照射実験では，速中性子線では回復能力がγ線でのそれより少ない事．及び日数単位の回復現象がのこの標的組織にある事が判った．陽子線の局所照射実験からこの標的組織は舌粘膜あるいは口蓋粘膜であると示唆された．

文　献

1) Field, S.B. and Michalowski, A.: Endpoints for damage to Normal Tissues. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 5: 1185—1196, 1979
2) Hornsey, S. and Field, S.B.: The effects of single and fractionated doses of X-rays and neutrons on the oesophagus. Europ. J. Cancer, 15: 491—498, 1979
3) Withers, H.R., Mason, K., Reid, B.O., Dubravsky, N., Barkely, H.T. Jr. Brown, B.W. and Smathers, J.B.: Response of mouse intestine to neutrons and gamma rays in relation to dose fractionation and division cycle. Cancer, 34: 39—47, 1974
4) Geraci, J.P., Jackson, K.L., Christensen, G.M., Thower, P.D. and Fox, M.S.: Cyclotron fast

neutron RBE for various normal tissues. Radiology, 115 : 459—463, 1975
5) Mossman, K.L., Chencharick, J.D., Scheer, A.C., Walker, W.P., Ornitz, R.D., Rogers, C.C. and Henkin, R.I.: Radiation-induced changes in gustatory function. Comparison of effects of neutron and photon irradiation. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 5 : 521—528, 1979
6) Jardine, J.H., Hussey, D.H., Boyed, D.D., Raulston, G.L. and Davidson, T.J.: Acute and late effects of 16- and 50-Mev$_{d-Be}$ neutrons on the oral mucosa of rhesus monkeys. Radiology, 117 : 185—191, 1975
7) Quastler, H., Austin, M.K. and Miller, M.: Oral radiation death. Radiat. Res., 5 : 338—353, 1956
8) Goepp, R.A. and Fitch, F.: Pathological study of oral radiation death in mice. Radiat. Res., 16 : 833—845, 1962
9) 大庭　健：放射線口腔死に関する研究．日本放医会誌，第32巻，第8号，p. 667—683, 1972
10) Utley, J.F., King, R. and Giansanti, J.S.: Radioprotection of oral cavity structures by WR-2721. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 4 : 643—647, 1978
11) Grigsby, P. and Maruyama, Y.: Modification of the oral radiation death syndrome with combined WR-2721 and misonidazole. Br. J. Radiol., 54 : 969—972, 1981
12) 平岡　武，川島勝弘，星野一雄，松沢秀夫：放医研サイクロトロン速中性子線量評価．日本医放会誌，第37巻，第4号，p. 369—376, 1977
13) 平岡　武：高エネルギー陽子線の吸収線量の算定とその線量分布に関する研究．日本医放会誌，第42巻，第1号，p. 30—54, 1982
14) Suzuki, N., Withers, H.R. and Hunter, N.: Radiosensitization of mouse spermatogenic stem cells by Ro 07-0582 Radiat. Res., 69 : 598—601, 1977
15) 馬嶋秀行，安藤興一，小池幸子，古川重夫，平岡武，河内清光，金井達明：陽子線と Hypoxic cell sensitizer 併用における生物効果，日医放会誌．第42巻，第4号，p. 398—405, 1982
16) Adam Michalowski, 増田康治訳：正常組織に対する放射線の影響：障害発生の機序と細胞分裂能の生体内での分析法の限界，放射線生物研究，第15巻，第4号，p. 43—58, 1980
17) 陣内研一，西連寺永康，大原　弘，安藤興一，日野晃伸，森脇一成：マウス口腔組織における細胞の動態解析．歯科基礎医学会雑誌，第23巻，第2号，p. 312—319, 1981
18) Till, J.E. and McCullouch, E.A.: Early repair processess in marrow cells irradiated and proliferating in vivo. Radiat. Res., 18 : 96—105, 1963
19) Emery, E.W., Denekamp, J. and Vall, M.M.: Survival of mouse skin epithelial cells following single an divided doses of X-rays. Radiat. Res., 41 : 450—466, 1970
20) Dutreix, J., Wambersie, A. and Bounik, C.: Cellular recovery in human skin reactions: Application to dose fraction number overall time relationship in radiotherapy. Europ. J. Cancer, 9 : 159—167, 1973
21) Field, S.B., Hornsey, S. and Kutsutani, Y.: Effects of fractionated irradiation on mouse lung and a phenomenon of slow repair. Br. J. Radiol., 49 : 700—707, 1976