



Title	C3Hマウス乳癌腫瘍およびICRマウス皮膚における速中性子線、X線および混合照射の効果
Author(s)	西台, 武弘; 小野, 公二; 芝本, 雄太 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1984, 44(10), p. 1298-1303
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20702
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

C3H マウス乳癌腫瘍およびICR マウス皮膚における 速中性子線、X線および混合照射の効果

京都大学医学部放射線医学教室

西台 武弘 小野 公二 芝本 雄太
高橋 正治 阿部 光幸

(昭和59年3月7日受付)

(昭和59年4月16日最終原稿受付)

Effects of Fast Neutrons, X-rays and Mixed Irradiation Regimen on C3H Mammary Tumors and Skin of ICR Mice

Takehiro Nishidai, Koji Ono, Yuta Shibamoto, Masaji Takahashi and
Mitsuyuki Abe

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyoto University

Research Code No. : 407

*Key Words : Fast neutrons, Mixed irradiation regimen, C3H
mammary tumor, Skin of ICR mouse*

The response of ICR mouse thigh skin and C3H mammary tumors (10 mm diameter) of C3H/He mouse to cyclotron-produced fast neutrons (mean energy=6 MeV) and 10 MeV X-rays were studied. Neutrons or X-rays were given in single, five fractions in 5 days or in the mixed irradiation ($n+x+x+x+n$) in 5 days. RBEs of single, five fractions of neutrons and mixed irradiation were 2.2, 3.6 and 1.39 for the average skin reaction score of 1.0, and 3.2, 2.3 and 1.14 for the tumor growth delay of 10 days, respectively. Therapeutic gain factors (TGF=tumor RBE/skin RBE) for single, five fractions and the mixed irradiation were 1.45, 0.63 and 0.82, respectively. The mixed irradiation regimen resulted in an additive effect on the skin reaction, while the experimental results on the tumor regression were considerably less effective as compared with calculated values in an additive effect.

These results suggest (1) that this tumor-skin system is unsuitable for neutron therapy and (2) that since it is difficult to pre-evaluate a therapeutic gain factor of any tumor system, the mixed beam regimen might be recommended for tumor of "unkown radiosensitivity" in order to minimize possible harmful effects of neutron therapy regimen.

1. はじめに

従来の低LET 放射線による癌治療成績を改善することを目的として、高LET 放射線である速中性子線の臨床トライアルが各国でなされている。速中性子線治療の評価はいまだ確定していないが、癌の種類によっては、低LET 放射線よりも優れた治療成績が得られることが報告されている¹⁾。

速中性子線の生物学的効果については既に数多くの報告がなされているが、臨床応用の裏付けとなる研究はいまだ十分であるとはいはず、特に分割照射における生物学的基礎データの必要性が指摘されている²⁾³⁾。我々は速中性子線分割照射における生物学的基礎データを得ることを目的として、実験用マウス皮膚および腫瘍に速中性子線および対照として10MV X線を1回単独照射、5回

均等分割照射、速中性子線（n）とX線（x）を混合照射（n+x+x+x+n）して、それらの生物学的効果を調べた。

2. 方 法

マウス皮膚反応の実験には、静岡実験動物農業協同組合から購入した8ないし10週齢のICRマウスを使用した。ICRマウス右大腿部に速中性子線あるいはX線を照射して、その急性皮膚反応をスコア法により観測した。使用したスコアの判定基準⁴⁾をTable 1に示す。観測は同一観測者が照射後原則的に毎日おこなった。照射効果の評価には、第1回目の照射後8日から29日までのスコア値を平均した値をさらに1グループ10匹のマウスについて平均した値である平均皮膚反応値を用いた。

マウス腫瘍の実験には、C3H/He雌マウスに自然発生した乳癌を第1世代とした第3世代乳癌腫瘍を使用した。自家繁殖した8ないし10週齢のC3H/Heマウス右大腿部に移植した腫瘍が直径約10mm（約500mm³）に達したときに、速中性子線あるいはX線を照射して、その腫瘍体積の変化を調べた。腫瘍体積はだ円体であると仮定することにより、 $\pi/6 \times$ 長径×短径×高さより求めた。腫瘍の照射効果の評価には増殖遅延時間法、すなわち照射後に縮小した腫瘍が再増殖して第1回目の照射時の腫瘍体積に達するに要する日数を求める方法を用いた。1グループ10匹のマウスを使用した。

速中性子線およびX線の照射は、ICRおよびC3H/Heマウスとともにネンプタール麻酔下でおこなった。

速中性子線は京大化研サイクロトロンによって加速された13.8MeV重陽子線をBeターゲットに入射することにより得た。得られた速中性子線

の平均エネルギーは約6MeVであり、光子を含んだ混合放射線である⁵⁾。対電離箱による測定より、その線量率は約10cGy/minであり、光子寄与率は26.4%であった。対照放射線として、京大病院ライナックからの10MV X線を使用した。10MV X線の線量はIonex線量計（0.6cc chamber, Nc=1.08）で測定した。その線量率は3.5Gy/minであった。10MV X線の照射はビルドアップ効果を消去し、照射部位が均等に照射されるように2.5cm厚さのアクリル樹脂板透過直後のビームを使用した。

3. 結 果

1) ICRマウス皮膚における効果

ICRマウス右大腿部に速中性子線、あるいは10MV X線を1回単独照射、5日間5回均等分割照射、および1日目と5日目に速中性子線を、2, 3, 4日目に10MV X線を照射する混合照射の場合の平均皮膚反応値と総線量との関係をFig. 1に示す。混合照射法における照射1回あたりのX線

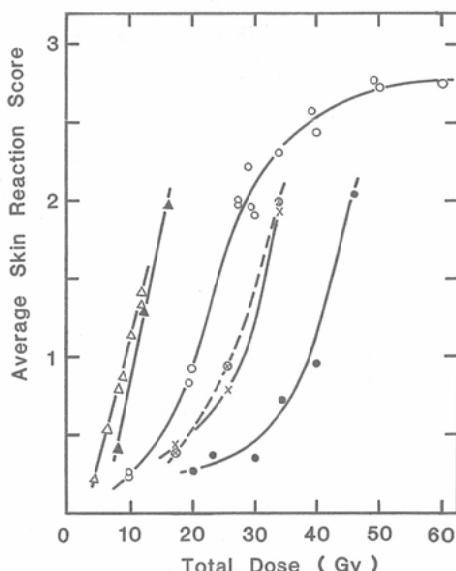


Fig. 1 Skin reaction score on the thigh of ICR mice averaged over eighth to 29th day plotted against dose: single fraction of X rays (○), five fractions of X rays (●), single fraction of neutrons (△), five fractions of neutrons (▲) and mixed neutron-X rays, n+x+x+x+n, (×). The calculated values (□) based on the experimental data are shown.

Table 1 System for scoring skin reaction on mouse thigh.

Score	Reaction
0.0	Normal
0.5	Slight reddening
1.0	Severe reddening and/or dry scaly appearance
1.5	Scaly appearance with moist breakdown of one small area
2.0	Breakdown of large area
2.5	Breakdown of about 50% of skin of irradiated area
3.0	Breakdown of the most of skin of irradiated area
3.5	Breakdown of entire skin of irradiated area with severe moist exudation

Table 2 RBEs of neutrons and mixed neutron-X rays ($n+x+x+x+n$) for average skin reaction score of 1.0.

	Dose neutrons	(Gy) X-rays	RBE
Single fraction	9.3	20.5	2.2
Five fractions	10.8	39.0	3.6
Mixed doses		28.0	1.39

と速中性子線との線量比は2.87である。Fig. 1における各実験点の標準偏差百分率は約10%であった。速中性子線のRBE (Relative Biological Effectiveness) 値は平均皮膚反応の各レベルによって、1回照射で2.5から2.0まで、5回均等分割照射で3.6から2.8まで変化した。平均皮膚反応値1.0を示す総線量と、それより求めたRBE値をTable 2に示す。平均皮膚反応値1.0における5回均等分割照射法の速中性子線のRBE値は3.6であり、1回単独照射法のRBE値2.2よりも大きかった。一方、X線の5回均等分割照射法と比較した場合の混合照射法のRBE値は、Table 2に示すように、1.39 (=39.0/28.0) であった。

2) C3Hマウス乳癌腫瘍における効果

C3Hマウス乳癌腫瘍に、種々の線量の速中性子線あるいは10MV X線を1回単独照射、5日間5回均等分割照射、あるいはそれらを混合照射した場合の増殖遅延時間の変化をFig. 2に示す。混合照射は皮膚反応における照射方法と同じで、1日目と5日目に速中性子線を、また2、3、4日にX線を照射した。しかし、X線と速中性子線の線量比は3.12である。速中性子線のRBE値は各増殖遅延日数によって、1回照射で3.2から2.7まで、5回分割照射で2.7から2.1まで変化した。増殖遅延10日を示す総線量とそれから求めたRBE値をTable 3に示す。

速中性子線あるいはX線を5回均等分割照射した場合、皮膚反応の場合と異なり、1回単独照射よりも低い総線量で同じ効果を認めた。特に10MV X線照射の場合はその傾向が著しく、1回単独照射のときに認められる感受性曲線における2ないし3相性が、5回均等分割照射ではほとんど認められなくなった。その結果、同じ照射法のX線の効果と比較した速中性子線のRBEは1回照

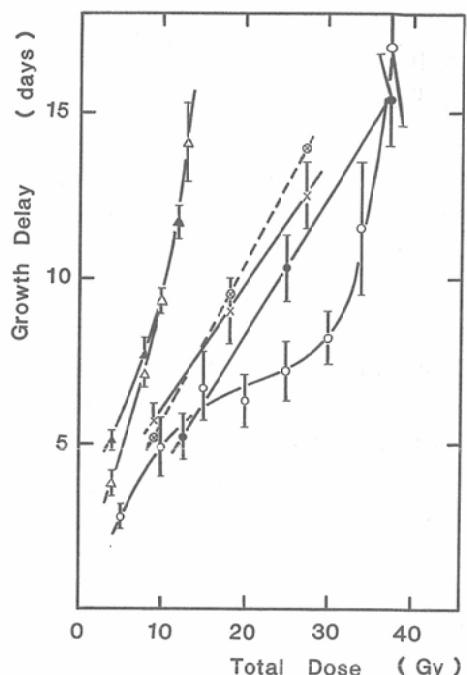


Fig. 2 Growth delay of transplanted C3H mammary carcinomas with a volume about 500mm^3 plotted against dose: The average values and S.E. are evaluated on data for the 10 tumors exposed to single fraction of X rays (○), five fractions of X rays (●), single fraction of neutrons (△), five fractions of neutrons (▲) and mixed neutron-X rays, $n+x+x+x+n$, (×). The calculated values (⊗) based on the experimental data also shown.

Table 3 RBEs of neutrons and mixed neutron-X rays ($n+x+x+x+n$) for 10days growth delay and TGF estimated from tumor RBE/skin RBE.

	Dose neutrons	(Gy) X-rays	RBE	TGF
Single fraction	10.2	33.2	3.2	1.45
Five fractions	10.2	23.5	2.3	0.54
Mixed doses		20.5	1.14	0.81

射よりも5回均等分割照射で小さくなり、皮膚反応の場合とまったく逆の傾向を示した。つまり、増殖遅延10日における5回均等分割照射時の速中性子線のRBE値は2.3であり、1回単独照射法のRBE値は3.2よりも著しく小さくなった。

X線5回均等分割照射法と比較した混合照射法のRBE値は、Table 3に示すように、1.14であっ

た。それぞれの照射法における腫瘍および皮膚のRBE値からのTGF (Therapeutic Gain Factor, TGF=tumor RBE/skin RBE) を求めると、Table 3に示すように、1回照射法で1.45, 5回分割照射法で0.64, 混合照射法で0.82となった。

4. 考 案

今回得られたC3H乳癌腫瘍の1回照射時のRBE値3.2から2.7は、以前に種々の低LET放射線を対照として求めた値とほぼ同じである⁶。この値は、光子の寄与率を考慮すると、速中性子のLET分布がほぼ同じであるMRCサイクロotron速中性子線を照射したC3H乳癌腫瘍のRBE値⁷ともほぼ一致している。一方、1回照射によるICRマウス皮膚のRBE値は2.5から2.0で、C3H乳癌腫瘍のRBE値よりも低く、その結果、速中性子線1回照射時のTGF値は1以上になる。

本来、TGF値は腫瘍と近接した正常組織のRBE値を用いて評価しなければならないが、そのことは実験上困難であり、またC3H/Heマウスの皮膚反応は紅斑が観測しにくく、今回は異なったマウスの皮膚反応を用いて相対的なTGF値を求めた。平均皮膚反応値の使用、およびそれらの算術計算について疑問を呈する報告がある⁸。しかし、一方ではその使用を支持する報告⁹⁾¹⁰⁾もあり、今回は簡単な方法としてそれらを採用した。いずれにしても、今後、放射線治療線量域での分割照射による放射線生物反応の評価法を確立する必要がある¹¹⁾。

5回均等分割照射のC3H乳癌腫瘍のRBE値は、1回照射時のRBE値とくらべると著しく小さい。Fowlerら⁹⁾もC3H乳癌腫瘍を用いて、同じ傾向を報告している。これは低LET放射線の分割照射によるC3H乳癌腫瘍細胞のreoxygenationのためであると考えられる。我々は、C3H乳癌腫瘍のreoxygenationの起り方は線量と照射時間間隔に直接関係しており、腫瘍の治癒には最適な照射スケジュールが存在することを示した¹²⁾。一方、皮膚反応の分割照射におけるRBE値は、他の多くの報告²⁾と同じように亜致死障害からの回復のために、1回照射時よりも大きくなつた。その結果、C3H乳癌腫瘍の5回均等分割照射

のTGFは著しく小さな値になった。一方、実験腫瘍のRBE値は、分割照射で上昇するという報告もある。しかし、一般に分割照射による実験腫瘍のRBE値の上昇率は正常組織のRBE値の上昇率よりも低く、速中性子線治療のTGFは分割照射により下がると予測されている²⁾³⁾。つまり、速中性子線分割照射においてはreoxygenationが起こりにくい腫瘍を治療対象として選ぶことが重要であるといえる。しかし、現時点では治療の対象となる人癌腫瘍が、reoxygenationを起しやすいかどうかを前もって調べることは困難である。

速中性子線とX線との混合照射法が臨床的にこころみられている¹⁾¹³⁾¹⁴⁾。Fig. 1, Fig. 2に、1回の線量が混合照射法と取じである5回均等分割時の速中性子線、およびX線の実験値から理論的に求めた混合照射時の平均皮膚反応値、および腫瘍増殖遅延日数を付記する。この場合、5回分割照射における効果は、各々の1回照射の効果が独立でそれらの相加効果になると仮定した。混合照射の場合、皮膚反応の実験値は相加効果を仮定した理論値と一致した。一方、C3H乳癌腫瘍では、実験値は理論値からずれる傾向を示した。これは速中性子線の感受性は腫瘍細胞の酸素分圧にあまり関係しないこと、腫瘍のreoxygenationが最も効果的に起る分割スケジュールを決めることが一般的に困難であることに起因している。reoxygenationが起りやすいC3H乳癌腫瘍(10mm径)に混合照射した場合のTGFは速中性子線単独の分割照射時のTGFよりも大きな値になった。つまり、reoxygenationがよく起る腫瘍に混合照射法を適用した場合、速中性子線単独の分割照射によるTGFの低下の危険性をある程度さけることができるといえる。一方、直径2.5から5.7mmの小さなC3H乳癌腫瘍あるいは直径4.5から7.2mmのEMT6腫瘍に対する混合照射では、そのTGFがわずかに1.0より大きくなるという報告がある¹⁵⁾¹⁶⁾。マウス扁平上皮癌腫瘍に対する混合照射のTGFは1.0であるという報告¹⁷⁾もある。また、我々の結果と異なり、実験腫瘍の混合照射効果についても相加的ではあるが、速中性子線分割照射による治癒率のパラッキが低LET放射線分割照

射とくらべて小さくなることにより、臨床成績が改善される可能性を指摘している報告¹⁸⁾もある。以上の考按によれば、速中性子線分割照射では混合照射による治療を積極的に採用すべきであるといえるだろう。

5. 結論

平均エネルギー6MeV 速中性子線(n)および10MV X線(X)を種々の照射方法でICRマウス皮膚およびC3Hマウス乳癌腫瘍(10mm径)に照射して、その効果を調べた。平均皮膚反応値1.0における速中性子線のRBE値は1回、5回分割照射でそれぞれ2.2, 3.6であり、混合(n+x+x+x+n)照射のRBE値は1.39であった。一方、腫瘍の増殖遅延10日における速中性子線のRBE値は1回、5回分割照射でそれぞれ3.2, 2.3であり、混合照射のRBE値は1.14であった。その結果、TGFはそれぞれ1.45, 0.64, 0.82であった。混合照射における実験値は皮膚反応で相加効果を仮定した理論値とよく一致したが、腫瘍ではreoxygenationのために理論値からずれる傾向を示した。以上の結果、速中性子線治療では対象疾患を選ぶことが重要であるといえる。しかし、治療に先だって腫瘍の感受性を調べることは困難であり、混合照射法により、reoxygenationを起す腫瘍の治癒率の低下をさけることができる。

本実験に御協力いただいた京大化研、竹脇秀邦教授、京大病院、湯川豊氏に感謝致します。本研究の一部は文部省科学研究費、がん特I(坂本班、恒元班)によりおこなわれた。

文献

- 1) 恒元 博:速中性子線治療の臨床評価. 日医放学会誌, 42: 823-847, 1982
- 2) 坂本澄彦(研究代表者):新しい放射線療法の実験的ならびに臨床的評価. 文部省がん特別研究総括班将来計画検討班, 昭和55年度報告書, 1981
- 3) 坂本澄彦(研究代表者):粒子線、温熱、低酸素細胞増感剤使用による放射線治療の臨床前及び臨床実験の標準化に関する研究. 文部省がん特別研究総括班将来計画検討班, 昭和56年度報告書, 1982
- 4) Abe, M., Nishidai, T., Yukawa, Y., Takahashi, M., Ono, K., Hiraoka, M. and Ri, N.: Studies on the radioprotective effects of superoxide dismutase in mice. Int. J. Radiation Oncology. Biol. phys., 7: 205-209, 1981
- 5) Miyajima, J., Nishidai, T. and Takekoshi, H.: Fast neutron fields produced by kyoto university cyclotron. Bull. Inst. Chem. Res. Kyoto Univ., 57: 147-156, 1979
- 6) 西台武弘、阿部光幸、湯川 豊、陶山純夫、宮島純子、竹脇秀邦:京大化研サイクロトロン速中性子線のマウス腫瘍における効果. 日本癌治療学会誌, 14: 10-13, 1979
- 7) Fowler, J.F., Denekamp, P.J., Page, A.L. and Begg, A.C.: Fractionation with X-rays and neutrons in mice: Response of skin and C3H mammary tumors. Br. J. Radiol., 45: 237-249, 1972
- 8) 増田康治、松浦啓一:正常組織の放射線に対する反応に関する研究. 日本医放学会誌, 39: 174-175, 1979
- 9) Field, S.B. and Jones, T.: The relative effects of fast neutrons and X-rays on tumor and normal tissue in the rat. Br. J. Radiol., 41: 597-607, 1968
- 10) Turesson, I. and Notter, G.: The response of pig skin to single and fractionated high dose-rate and continuous low dose-rate ¹³⁷Cs-irradiation. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 5: 835-844 and 955-963, 1979
- 11) 増田康治、松浦啓一:放射線治療の立場からみた線量効果関係修飾係数. 日本医放会誌, 42: 988, 1982
- 12) Nishidai, T., Abe, M. and Révész, L.: Time dependence of response of transplanted mouse mammary tumors to single or split radiation doses. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 9: 1351-1356, 1983
- 13) Hussey, D.H., Parker, R.G. and Rogers, C.C.: Evaluation of dosage schedules at the fast neutron therapy facilities in the united states. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 3: 255-260, 1977
- 14) Peters, L.J., Hussey, D.H., Fletcher, G.H., Baumann, P.A. and Olson, M.H.: Preliminary report of the M.D. Anderson Hospital Texas A & M variable energy cyclotron fast-neutron therapy pilot study. Am. J. Roentgenol., 132: 637-682, 1979
- 15) Nelson, J.S.R., Carpenter, R.E. and Parker, R.G.: Response of mouse skin and the C3H/BA mammary carcinoma of the C3H mouse to X-rays and cyclotron neutrons: Effect of mixed neutron-photon fractionation schemes. Europ. J. Cancer, 11: 891-901, 1975
- 16) Rasey, J.S., Carpenter, R.E., Nelson, N.J. and Parker, R.G.: Cure of EMT-6 tumors by X-

- rays or neutrons : Effect of mixed-fractionation schemes. Radiology, 123 : 207—212, 1977
- 17) Urano, M. and Koike, S. : Comparison of the effects of neutron and/or photon irradiation on spontaneous squamous-cell carcinoma in mice.
-
- Radiology, 134 : 219—225, 1980
- 18) Ando, K. and Koike, S. : Cell survival and cure of fibrosarcoma by fast neutron, ^{60}Co gamma-ray and mixed beam treatment. IAEA-SR-62/82p : 132—134, 1981