



|              |                                                                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | 陽子線照射による肺線維症の実験的研究                                                                                                                              |
| Author(s)    | 村山, 重行                                                                                                                                          |
| Citation     | 大阪大学, 1990, 博士論文                                                                                                                                |
| Version Type |                                                                                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/37127">https://hdl.handle.net/11094/37127</a>                                                             |
| rights       |                                                                                                                                                 |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

|           |                                         |         |      |       |
|-----------|-----------------------------------------|---------|------|-------|
| 氏 名・(本籍)  | むら 村                                    | やま 山    | しげ 重 | ゆき 行  |
| 学 位 の 種 類 | 医                                       | 学       | 博    | 士     |
| 学 位 記 番 号 | 第                                       | 9 1 1 0 | 号    |       |
| 学位授与の日付   | 平 成                                     | 2 年     | 3 月  | 24 日  |
| 学位授与の要件   | 医 学 研 究 科 内 科 系 専 攻<br>学位規則第 5 条第 1 項該当 |         |      |       |
| 学位論文題目    | 陽子線照射による肺線維症の実験的研究                      |         |      |       |
| 論文審査委員    | (主査)<br>教 授                             | 小塚 隆弘   |      |       |
|           | (副査)<br>教 授                             | 北村 幸彦   | 教 授  | 野村 大成 |

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 〔目 的〕

陽子線治療法は、陽子線の荷電粒子線としての物理特性を利用して得られる体内線量分布の改善に基づいて、肺癌を含む諸臓器の腫瘍病巣に対する局所根治率の向上をはかる目的で、その臨床試用が多くの施設で進められている。これまでの放射線生物学的効果の研究から陽子線の RBE は 1.0 前後と考えられているが、临床上重要と考えられる正常組織に対する陽子線の晩期の生物効果に関する検討は少ない。

本研究では、陽子線照射による肺組織の線維性変化に対する陽子線の生物学的効果を検討することを目的として、ラットを用いた実験的研究を行った。

### 〔方 法〕

1. 233頭の Wistar 系ラット(7週齢, 180g)を、陽子線照射群(P群)77頭, X線照射群(X群)126頭, 非照射群(C群)30頭に分別した。照射部位は体軸正中線の5mm右側より外側, 幅14mmの右中肺野末梢とし, 10, 20, 30, 40, 50Gyの一回照射を行った。X線照射条件は, 250kV, 12mA, 0.5mmCu+0.5mmAl, 半価層14mmAl, SSD28cmで, 線量率は平均1.35Gy/minであった。陽子線照射には, 筑波大学粒子線医科学センター(PARMS)の陽子線垂直照射装置を使用し, 250MeV陽子線から減速, 成形した2cmの拡幅Bragg peak(SOBP)を照射した。線量率は平均1.51Gy/minであった。

2. 20, 30, 40Gy X群, 30Gy P群およびC群は照射日から3, 6, 9, 12カ月後に, 10, 50Gy

X群, 10, 20, 40, 50 Gy P群は12カ月後に屠殺した。(10, 50 Gy P群は4頭, 他は6頭以上) 腹部大動脈の切断により屠殺し腹腔側より横隔膜に小切開を加えて肺を虚脱せしめてから, 気管を通じて一定圧で固定液(リン酸緩衝ホルマリン溶液)を注入し, 両側肺が胸腔内容積まで再膨張してから気管を結紮して両側肺を摘出した。摘出肺の右中葉の中央で体軸に直交する面を切りだし, 2  $\mu$ m厚の組織切片からAzan-Mallory(A-M)染色標本を作製した。

3. A-M染色標本の光顕像( $\times 400$ )から肺泡領域と気管支周囲組織それぞれに数視野を選び, カラー写真とその同一視野で600nm sharp cut filter(SC-600, 富士写真フィルム)を通った赤色光を光源としたモノクローム写真を撮影した。このモノクローム写真上では肺泡腔などは黒, 青染した膠原線維部分は透明, その他の肺実質部分は中間の感光度を示す。このモノクローム像を高解像度ビデオカメラで撮像し frame digitizerにより512 $\times$ 512画素, 256階調のdigital imageとして, 汎用画像処理computer(I-5048:グラフィカ; HP1000:Hewlett-Packard)に入力した。

4. このdigital imageに肺泡領域ではCRT上全体の矩形領域, 気管支周囲組織では小さい数個の矩形領域を設定し, カラー写真との対比および1画素幅線分の階調レベルのヒストグラム表示から閾値を決めて, 閾値より高いレベルの膠原線維部分の画素数と実質部分の画素数(肺泡領域)または矩形領域画素数の和(気管支周囲組織)との比を算出し, これを線維性変化の指標(FI値: Fibrosis Index value)と定義して定量的に解析した。有意差検定には二元配置分散分析法またはt-検定を用いた。

## 〔結 果〕

### 1. 肺胞壁

C群のFI値は12カ月後まで2%以下で増加傾向は認められなかった。20, 30, 40 Gy X群のFI値は経時的に漸増を示し, かつ20 Gy群と30, 40 Gy群との間に差が認められた。30 Gy X群, P群のFI値の経時変化を比較すると, いずれの時期にもP群が低値を示し両者に有意な差がみられた。12カ月後のX群, P群の線量とFI値の関係をみると, 30 Gy以上の照射によるFI値は両群ともplateauを示し, かつP群の方が低値を示す傾向が認められ, FI値=25%レベルでのRBEは, 0.90と算出された。

### 2. 気管支周囲組織

20, 30, 40 Gy X群のFI値は緩徐な漸増傾向を示し, 20 Gy群と30, 40 Gy群との間に差が認められた。30 Gy X群, P群もFI値は経時的に緩徐な漸増傾向を示したが, 両群に有意な差はなかった。12カ月後のFI値はX群, P群とも肺胞壁でみられた漸増傾向は示すものの, 20 Gy群と30-50 Gy群との間の差は認められなかった。

## 〔総 括〕

1. 1回30 Gy照射における肺胞壁の線維性変化は, 陽子線照射の方が250 kV X線照射に比べて

軽減する可能性が示唆された。

2. 1回照射量 20 Gy と 30 Gy の間に12カ月後の肺胞壁線維性変化における飽和線量の存在が推定され、少なくとも12カ月後までの 30 - 50 Gy 陽子線照射では 250 kV X線照射に比べて緩やかに進展する可能性が示唆された。

3. 気管支周囲組織における照射後の線維性変化は、FI 値によるその密度の評価によっては陽子線照射と 250 kV X線照射に差はみられなかった。

## 論文の審査結果の要旨

癌治療成績向上への貢献が期待されている陽子線治療法において、病巣周囲正常組織に対する陽子線の晩期効果は、その臨床応用に際して解明されるべき重要な因子の一つと考えられる。

本研究は、陽子線照射及びX線照射によってラット肺組織に生じた線維性変化を、画像処理コンピュータ技術を利用した定量的評価法を用いて比較検討したものである。そして、照射後の経時的変化ならびに照射後12カ月目の線量依存性の検討から、肺胞壁の線維性変化は一回 30 Gy 以上の照射を行った場合、陽子線照射の方が 250 kV X線照射に比べて軽減ないし遅延する可能性を示唆する結果を得た。従来、陽子線照射による正常肺組織の晩期変化に関しては十分な研究がなされておらず、本研究によりその一端が明らかにされ、陽子線の生物学的効果を理解するうえで有意義な知見が得られたと考えられた。また、画像処理法を用いることにより、肺組織のうち肺胞壁領域を他と分けて解析できることが示され、この技術の医学・生物分野における有用性をも示唆するものであった。