

γ線照射されたマウスの急性皮膚反応

2. 照射部位および照射中の体位の影響

テキサス大学 M.D. アンダーソン病院および癌研究所放射線治療部

増 田 康 治

(昭和53年12月11日受付)

(昭和54年5月7日最終原稿受付)

Effects of some physiological conditions on the radiosensitivity of mouse skin¹

2. Anatomic site and positioning during irradiation

Kouji Masuda²

Section of Experimental Radiotherapy, The University of Texas System Cancer Center,
M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute

Research Code No.: 404

Key Words: Radiobiology, Early skin reaction, Modifying factors

Effects of anatomic site and positioning during irradiation on the response of mouse skin to single or 32-fractionated gamma rays with one-day interval were studied, using the hind legs of C3Hf/Bu mice, and early skin reaction as an end point.

No significant difference in the response of skin to single exposure was observed between dorsal side and abdominal side of a leg. When mouse skin was mechanically stimulated by hair shaving one-day prior to irradiation, the response of the skin to single exposure was more severe on dorsal side, while that to 32 fractions more severe on abdominal side. These results indicate that the dorsal skin of a hind leg has more potentially reproductive stem cells which can be stimulated by hair shaving.

The response of mouse skin irradiated in dorsal position was relatively less severe compared to that irradiated in abdominal position.

1. 緒 言

前論文¹⁾で、あらかじめ刺激を加えておくと、放射線照射に対するマウスの急性皮膚障害はより

早くあらわれる。一方、障害の程度は一回照射の時はより高度になるが、32分割照射に対しては、むしろあらかじめ刺激を加えない方が障害の程度が高くなることを示した。その際剃毛するという刺激の放射線皮膚炎発生におよぼす影響の仕方は単純でなく、照射された部位や照射中のネズミの体位によっても影響されて変るらしいことが示された。

1: This investigation was supported in part by NIH Research Grant Number CA-06294 and CA-11138 from The National Cancer Institute

2: 現在 九州大学医学部附属病院放射線部
present address: Department of Radiology, School of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan

本論文の目的は、照射された部位や照射中のネズミの体位のちがいで、放射線皮膚炎のあらわれ方がどのように変化するか、さらにまた剃毛という皮膚刺激の放射線皮膚炎におよぼす影響が、これらの二つの因子によってどのように修飾されるかについて検討することである。前論文と同様に、皮膚障害の経時の変化ならびに線量効果関係を通してこれらの点を検討した。

2. 実験材料ならびに実験方法

材料および方法については、すでに別にくわしくのべたのでくり返さないが、要約すると次の通りである。

実験材料には、無菌状態 (specific pathogen free) の 12~14 週齢の廿日ネズミ (C_57Hf/Bu) の左右の下肢の皮膚を用いた。皮膚に刺激を加えるために、安全カミソリを用いて剃毛し、翌日放射線照射した。照射前 20 分にネプタールで眠らせ、照射前 1 分から照射中にかけてはネズミを腹臥位、あるいは背臥位に固定した。 ^{137}Cs を線源とし、照射野 30mm 直径で対向 2 門同時に照射した。線量率は 1,070rad~1,060rad であった。

照射終了後、皮膚反応があらわれ始める頃から、治癒し反応の程度が軽快するまで 1~2 日間隔で観察した。下肢の腹部側の皮膚反応と背部側の皮膚反応とを別々に観察した。Table 1 に示すごとく反応の程度に点数をつけ、観察期間中にみられる最も著しい反応をその動物の反応量とした。各照射方法毎に、ある一定の反応以上の反応を 50% の例にもたらしうる線量 (SRD 50) を計

Table 1 Mouse leg skin reaction

0.0	Normal
0.5	Slight hair loss and/or 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 larger area
2.5	Breakdown of about 50 per cent of the skin
3.0	Breakdown of most of the skin
3.5	Breakdown of entire skin of irradiated area of leg with severe moist exudation

算し、それをもって任意の照射方法での線量効果関係をあらわした。生理学的諸因子の線量効果関係におよぼす修飾係数は、この SRD 50 値を用いて算出した。SRD 50 値の 95% 信頼限界も計算したが、使用した線量範囲で、その発生率が 100% か 0% かのいずれかしかなかった反応については、信頼限界はえられなかった。

一回照射、および 32 分割照射に対する皮膚反応の、諸条件下での線量効果関係はすでに前論文¹⁾で発表した。そこで、本論文では、分析、検討のために、それらを用いた。

3. 結 果

3.1 観察部位

一回照射に対する反応

照射後の急性皮膚反応の発現が、皮膚の部位によってちがうかどうかを検討するために、ネズミを背臥位で一回照射し、その後の皮膚反応の経時の変化を、背部側皮膚と腹部側皮膚とで比較した (Fig. 1)。各線量群とも、それに属する全ての動物の反応量を便ぎ上、算術平均して図示した。図から明らかなように、皮膚の急性反応に関しては、反応の進行の様子、また反応の程度のいずれの点に関しても、背部側皮膚と腹部側皮膚とで有意な差はみられなかった。

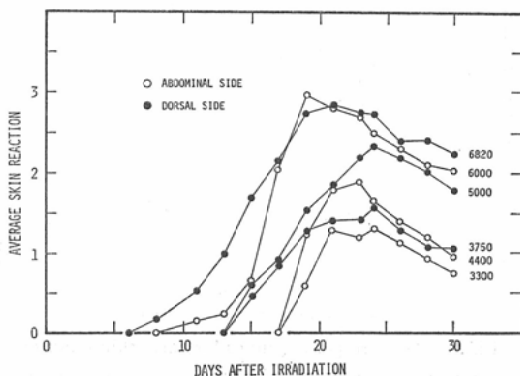


Fig. 1 Early skin reaction in mouse exposed to single doses of gamma rays under dorsal position without any treatment prior to irradiation. Each point on this and other figures represents the average on dorsal side of 8 to 10 legs. Numbers shown on the lines on this and other figures represent the absorbed doses of the skin in rads.

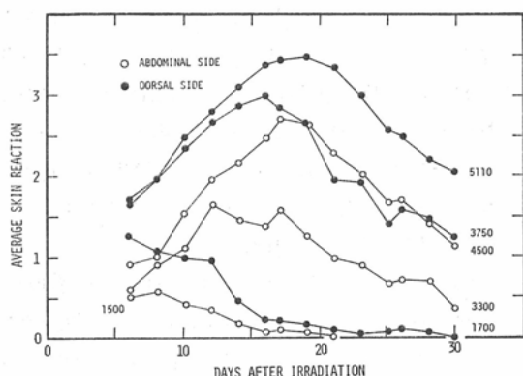


Fig. 2 Average skin reactions on mouse legs treated with single exposure of gamma rays under dorsal position. Legs were shaved one day prior to irradiation.

ところが同様の比較を、あらかじめ剃毛した皮膚を用いておこなったところ、Fig. 2に示すように、背部側の皮膚が腹部側の皮膚よりも早く反応した。最高の反応があらわれる時期については、背部側と腹部側とははっきりとした差は見出しえなかった。

これらのことをさらに検討するために、一回照射における線量効果関係を、腹部側皮膚と背部側

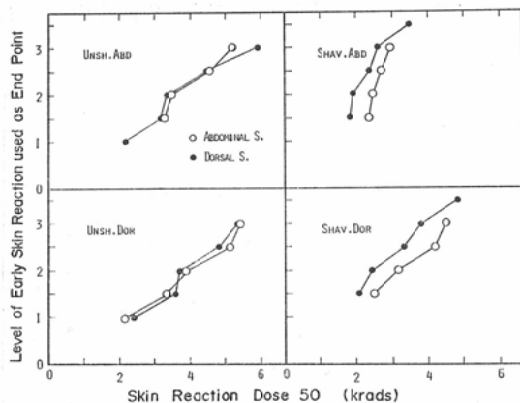


Fig. 3 Dose response curves for early skin reaction on mouse legs exposed to single doses of gamma rays under abdominal position (Abd) or dorsal position (Dor). Legs were unshaved (Unshav) or shaved (Shav) one day prior to irradiation. The same data as shown in figure 1 in the previous paper¹⁾ was rearranged and plotted by site of skin observed. ○—○: abdominal side of mouse leg, ●—●: dorsal side.

皮膚とで比較した (Fig. 3). これは 前論文¹⁾の Fig. 1に示した実験結果の組みあわせを変えたものである。

照射前に剃毛せず、何らの機械的刺激を加えていない群 (Fig. 3左) では、一定の効果を来すのに必要な線量には、実験した範囲内では、どのレベルの反応をとってみても、統計学的に有意な差はみられなかった。

ところが照射前にあらかじめ剃毛した場合 (Fig. 3右) には、照射中のネズミの体位に無関係に、背部側の皮膚の方が腹部側の皮膚よりも強く反応した。同じ効果を生むのに必要な線量の比を、皮膚反応のレベル毎に計算し、算術平均すると、腹部側での線量は背部側でのその1.2倍であった。

32分割照射に対する反応

一回照射の際にみられた部位による急性反応のちがいが、分割照射し照射日数が遷延された場合にも観察されるかどうかを検討するために、一日間隔で32分割照射したところ、一回照射による実験結果とは全く逆の結果がえられた (Fig. 4と5). Fig. 4は照射前に剃毛せず、動物を背臥位に固定して分割照射した時の皮膚反応の経時の変化である。腹部側の皮膚と背部側の皮膚とで障害

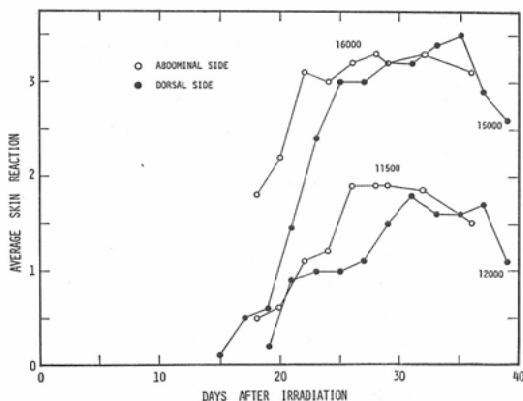


Fig. 4 Average early skin reaction on abdominal side or dorsal side of mouse leg treated under dorsal position with 32 fraction of gamma rays in a 31-day period without any treatment prior to irradiation.

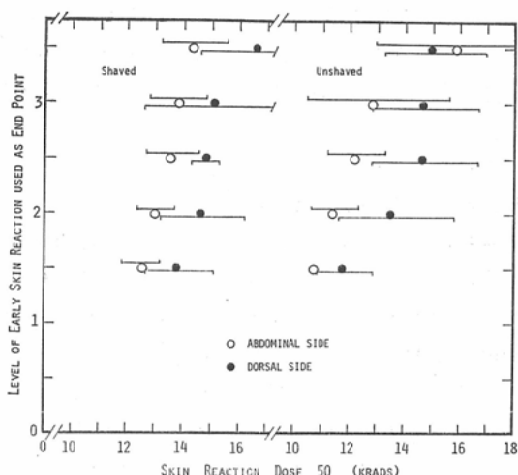


Fig. 5 Dose response curves for early skin reaction on legs exposed to 32 fractions of gamma rays with one-day interval. The data was shown in figure 4 in the previous paper¹⁾, and rearranged and plotted to compare the response on abdominal side (O) of legs to that on dorsal side (●). Ranges shown on this figure represent 95 % confidence limits.

の進行を比較すると、障害は同じように進展した。

32分割照射した時にみられる照射部位による線量効果関係のちがいを Fig. 5 に示した。これは動物を背臥位で照射した時の線量効果関係であり、前論文¹⁾の Fig. 4 に示したデータの組み合わせを入れかえたものである。等効果線量を腹部側皮膚と背部側皮膚とで比較すると、反応レベル毎については統計学的に有意な差はみられなかった。しかし照射前に剃毛された群もされなかった群も、ともに腹部側の皮膚が、一つの例を除いて、常に背部側の皮膚よりも強く反応した。同じ効果を生むのに必要な線量の比を、皮膚反応の水準毎に計算し、全てを算術平均すると、背部側の皮膚での線量は腹部側のその1.1倍であった。

3.2 照射中の体位

剃毛することの影響、あるいは皮膚の部位による反応のちがいはともに、照射中の体位によっていくぶんちがった結果となった。そこで Fig. 3 に示した一回照射に対する皮膚反応のデータの組みあわせを変えて Fig. 6 に示し、照射中の体位

が皮膚反応の放射線線量効果関係におよぼす影響を検討した。照射前日に剃毛しておく (Fig. 6 右)、背部側の皮膚でも (Fig. 6 右上)、腹部側の皮膚でも (Fig. 6 右下)、ネズミの体位が背臥位の時、腹臥位で照射された時よりも抵抗性を示した。等効果線量の比は、障害の程度がすすむにつれ、いいかえると線量レベルが大きくなるにつれて、大きくなった。皮膚反応が1.5から3.0にすすむにつれて、此の平均値は1.1から1.5になった。

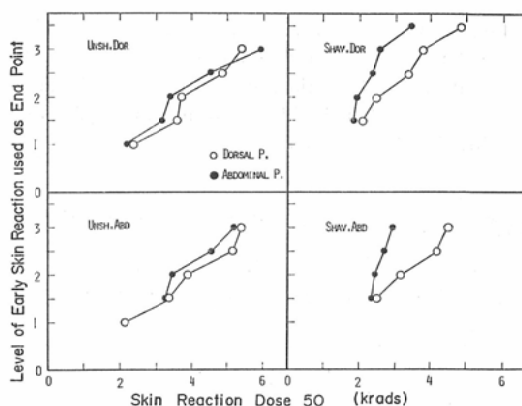


Fig. 6 The same data as shown in figure 3, rearranged and plotted to evaluate the effects of positioning of mouse during irradiation on the early skin reaction on legs exposed to single doses of gamma rays.

他方照射前に剃毛していない群 (Fig. 6 左) でもこれと同じ傾向にあった。背部側 (Fig. 6 左上)あるいは腹部側 (Fig. 6 左下)のいずれの皮膚を用いても、背臥位で照射すると、一つの例を除いて、腹臥位で照射するよりも抵抗性を示した。その差は少なかった。等効果線量を反応レベル毎に比較すると、両者には統計学的に有意の差はみられなかった。しかし障害のレベルのいかにかわらず、まば一定値、300rad だけ背臥位では多くの線量を要した。この値は腹臥位での照射に際して要した線量の約6%に相当する。

皮膚反応の経時の変化にも、このように照射中の体位の影響がみられるかどうかを検討した。Fig. 7は照射前に何らの刺激も加えられていない

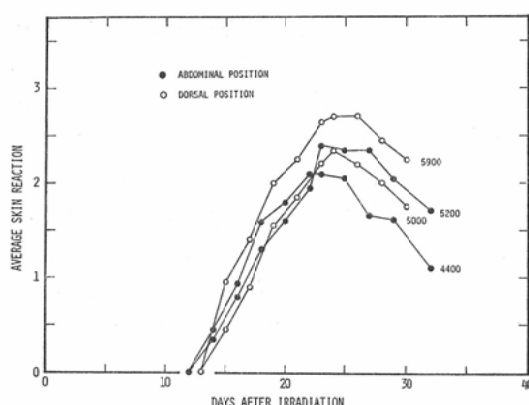


Fig. 7 Average skin reaction on mouse leg exposed to single doses of gamma rays under abdominal or dorsal position. Response on dorsal side of legs irradiated without any treatment prior to irradiation was scored.

動物の下肢の、背部側の皮膚反応の経時的変化である。この Fig. でみる限り、照射中の体位のちがいは皮膚反応の経時的変化には有意な差をもたらさなかった。

4. 考 察

1. 観察部位

照射された皮膚の反応の程度が、部位によってちがうことは臨床的にも^{2),3)}、実験動物⁴⁾でも知られている。このように加えられた刺激に対する皮膚の反応が部位によってちがうことは、単に放射線に対するいわゆる急性皮膚反応だけでなく、毛をそったあとに測られた皮膚の DNase I の活性を指標としても観察されている⁵⁾。しかし皮膚反応の程度が部位によってちがうというこれらの現象が、何に起因しているのかは今日明らかでない。

この実験でネズミの下肢の放射線に対する最大皮膚反応の程度を腹部側と背部側とで比較すると、一回照射に対しては両者に有意差がみられなかった。ある一部の皮膚を照射した場合、そのことが他の部分の放射線感受性に影響を与えることはない⁵⁾。それでそれぞれの皮膚面の放射線に対する反応は、それぞれの皮膚面の生理学的性質を反映しているとみなされるだろう。とするとここ

で得られた実験結果は、皮膚反応に関する標的細胞の放射線感受性には、腹部側と背部側との皮膚で部位によるとちがいが無いことを示唆している。

あらかじめ剃毛しておく、一回照射に対して背部側の皮膚がより強く反応した。ところが32分割照射に対しては、これとは逆に、照射前処理の有意にかかわらず、腹部側の皮膚がより強く反応した。剃毛することによる反応の増強が細胞分裂頻度の上昇によるもの¹⁾だとすれば、ここで得られた結果は潜在的に増殖能をもっている細胞の割合が、背部側の皮膚面でより多いことを示唆している。一回照射に対する皮膚反応の経時の変化はこのことを裏付けている。

2. 照射中の体位

一回照射に対する皮膚反応を、剃毛という操作がどのように修飾するかをみたところ、修飾様式はネズミの照射中の体位によってちがった。そこで体位と皮膚反応との関係を見た。

ネズミの下肢の腹部側、背部側のいずれであろうと、あるいは剃毛のあるなしにかかわらず、常に照射中の体位が背臥位の時、腹臥位にした時よりも皮膚は放射線に比較的抵抗性を示した。体位は照射前1分間と照射中にかけて固定したが、背臥位にすることはネズミにとって不自然な体位である。皮膚の放射線感受性に関与する生理学的環境が、照射中のマウスの体位によってどのように変化するかを示すデータは今日のところない。しかし既知のデータにてらして考えると、背臥位では下肢の皮膚の酸素分圧が低下するとすると、ここでえられた実験結果はよく説明される。

結 論

SPF の C_3Hf/Bu マウスの下肢を γ 線照射し、皮膚の急性反応を観察して次の結論をえた。

1. 下肢の腹部側と背部側とで比較すると、一回照射に対しては、対照群では両者に差はないが、あらかじめ剃毛しておく、背部側が強く反応した。32分割照射に対しては、前処理の有無にかかわらず、腹部側が強く反応した。

2. 照射中の体位は背臥位にした方が腹臥位に

した時よりも反応は軽微であった。

3. これらのことから、マウス下肢皮膚の放射線感受性については、腹部側と背部側とで差はない。潜在的に増殖能をもっている細胞が背部側で多く、剃毛することによってこれらの細胞は増殖し始めるといえる。

ま と め

SPF マウス (C₃Hf/Bu) の下肢を用いて、放射線に対する急性皮膚反応を修飾する生理学的諸因子、剃毛の有無、観察部位、照射中の体位の影響について検討した。一回照射と32分割照射とで、これらの因子の修飾様式がちがった。これらの実験結果を、表皮の潜在的に増殖能力をもつ細胞の分布と関連づけて説明することを試みた。

Acknowledgment

The author thanks Dr. H.R. Withers for his interest and support, and Mrs Nancy Hunter for assistance in part of this work.

文 献

- 1) 増田康治：γ線照射されたマウスの急性皮膚反応。1 剃毛の影響。日本医放会誌，39：58—63，1979
- 2) Kalz, F.: Theoretical considerations and clinical use of Grenz rays in dermatology. Arch. Dermat. Syph., 43: 447—472, 1941
- 3) Liegner, L.M. and Michaud, N.J.: Skin and subcutaneous reactions induced by super-voltage irradiation. Amer. J. Reont., 85: 533—549, 1961
- 4) Fowler, J.F., Bewley, D.K., Morgan, R.L. and Silvester, J.A.: Experiments with fractionated X-irradiation of the skin of pigs. II Fractionation up to five days. Brit. J. Radiol., 38: 278—284, 1965
- 5) Denekamp, J. and Fowler, J.F.: Further investigations of the response of irradiated mouse skin. Int. J. Radiat. Biol., 10: 435—441, 1966
- 6) Tabachnick, J., Perlsh, J.S., Freed, R.M. and Chang, L.F.: Increased epidermal deoxyribonuclease I activity after clipping or plucking of hair and during wound healing. J. Invest. Dem., 46: 555—560, 1966