

■ REVIEW ARTICLE

放射線治療と正常組織における後期反応型障害

青山 喬^{*1}, 黒田 康正^{*2}

RADIATION THERAPY AND LATE REACTIONS IN NORMAL TISSUES

Takashi AOYAMA^{*1}, Yasumasa KURODA^{*2}

Abstract: Recent developments in cancer therapy have made us increasingly aware that the quality of life of a patient is as valuable as other benefits received from therapy. This awareness leads to an emphasis on organ and/or function preservation in the course of therapy. In line with this new thinking, greater consideration is placed on radiation therapy as an appropriate modality of cancer therapy. Possible complications in normal tissues, especially those of late reaction type after the therapy must be overcome. This review, therefore, focuses on recent progress of studies on mechanisms of the complications of the late reaction type. An observation of a clinical case concerning a late reaction of spinal cord (radiation myelopathy) and surveys of experimental studies on the mechanisms of late reactions (including radiation pneumonitis and lung fibrosis, and radiation response of vascular endothelial cells) provide a hypothesis that apoptosis through the pathway starting with radiation-induced sphingomyelin hydrolysis may play an important role in causing a variety of late reactions. This insight is based on the fact that radiation also activates protein kinase C which appears to block apoptosis. The mechanisms of late reactions, therefore, may involve a balance between radiation-induced apoptotic death and its down regulation by suppressor mechanisms through protein kinase C.

Key words: Radiation therapy, Late reactions, Apoptosis, Protein kinase C

はじめに

我が国における死因統計で見た死因の構造は、昭和20年代後半より、結核による死亡からいわゆる成人病へと大きく変化し、以後、死因順位で、3大成人病と言われる悪性新生物、心疾患、脳血管疾患が主要な位置を占めてきた。特に悪性新生物は、昭和56年に脳血管疾患から1位の座を奪って以来、その順位を維持し続けている。しかも、脳血管疾患による死亡率は、昭和40年代後半より低下を続け、心疾患は上昇を続けていたのが、近年、低下に転じた。しかし、悪性新生物はなお上昇を続け、その傾向はまだ続くと思われる¹⁾。従って、悪性新生物の診療は、依然として臨床にお

ける最重要課題と考えられる。

悪性新生物の3大治療は外科療法、化学療法、放射線療法である。この内、悪性腫瘍に対する放射線治療の期待は従来よりも増加していると思われる。その理由は、原発、転移を問わず腫瘍の局在と広がりを描出する画像診断の飛躍的な進歩によって、放射線治療にあたりTarget areaとOrgan at riskを認識して治療計画をたてるのが比較的容易になったこと、深部のTarget areaに線量を集中するために超高圧X線や治療用電子線が利用できるようになったこと、さらに、⁶⁰Coや¹⁹²Irなど密封小線源による腔内照射や組織内照射が日常的に行われるようになったこと、施設によっては術中照射も一つの手段として用いられ、これによって放

^{*1} 滋賀医科大学名誉教授 (〒520-0112 大津市日吉台1-16-8)
Professor emeritus, Shiga University of Medical Science (1-16-8, Hiyoshidai, Otsu, Shiga, 520-0112 JAPAN)

^{*2} 天理よろづ相談所病院放射線部 (〒632-0015 天理市三島町200)
Department of Radiology, Tenri Hospital (200, Mishimacho, Tenri-shi, Nara, 632-0015 JAPAN)

射線感受性の低い腫瘍にも放射線治療の適応拡大が可能となった、などであろう。

さらに、最近、本邦でも癌治療に際して臓器温存、機能保存が重要事項として取り上げられるようになった。患者のQuality of life (QOL) を重視した治療法を選択すべきであると言う最近の治療理念に基づくものである。そこで、ある特定の癌において、もし治療成績に差がなければ、この目的に合う放射線治療が選択されるということになる。

しかし、期待が大となればなる程、“正常組織の障害をより少なく、且つ、腫瘍に十分な線量を与える”と言う古くて新しい命題を、一層、厳しく追及しなくてはならないことになる。この分野の研究は、分割照射法と言う観点から、著しい進歩を遂げてきたが²²⁻²⁴⁾、分割照射後に起こる正常組織障害、殊に後期反応型障害の発現機構はまだ解明の途上にあるのではないだろうか。著者らは、最近の放射線生物学の進歩を踏まえながら、この問題を、もう一度、ここで考えてみたいと思うのである。

分割照射後に起こる正常組織障害の評価法

今日、がん治療で、放射線治療単独と言うことは殆ど考えられない。いわゆる集学的治療が主流である。しかし、ここでは、正常組織障害の評価について考察するため、低LET放射線の分割照射だけを取り上げることにする。

分割照射後に起こる正常組織障害の評価法を確立するために、先達は大変な努力を傾注した。まず、1940年代に、分割照射である一定の生物学的効果を得るに必要な線量と全照射期間は関数関係にあることが知られ、それは研究者の名を冠してStrandqvist plot、または等線量曲線といわれた²⁵⁾。全照射期間が増すと、一定の効果を得るに必要な線量が増すことから、回復などの作用機構の反映であることはうかがえても、腫瘍と正常組織の違いは明らかにならなかった。1960年代にEllisらはNominal standard dose (NSD) システムを導入し、全照射期間から分割回数のパラメータを分離することによって、関数として腫瘍と正常組織の違いを示した^{61, 7)}が、あくまでも経験的なもので、違いの実体に迫ることはできなかった^{23, 3)}。

そこで、細胞レベルの放射線生物学的研究が獲得した亜致死損傷の回復と言う成果を踏まえ^{23, 3)}て、細胞死のカイネティックスを記述するため発展してきた標的モデル中で、細胞内に2種類の標的が独立に存在する（つまり、一方は、1標的1ヒット、もう一方は2標的1ヒットで致死する）直線・二次曲線モデルが導入された⁸⁾。線量と生存率の関係は、よく知られている次式で示される。

$$S=e^{-(\alpha d+\beta d^2)},$$

但し、S：生存率、d：線量(Gy)、 α 、 β ：係数

このモデルについての解説は他の成書^{23, 4)}に譲るが、臨床面でも実験面でも優れた特性を持っていることは事実である。即ち、

- ① α/β の比、 α/β と言う一つのパラメータで生存曲線が規定できる。
 - ② 臨床の観察で得られる、総線量（等効果線量）の逆数と分割当たりの線量との関係から α/β が得られる⁹⁾。
 - ③ α/β の値から正常組織の障害が、治療後、早期に出現する早期反応型（early response, early reactionの訳： α/β 値は大きい）と後期（数カ月から数年後）に出現する後期反応型（late response, late reactionの訳、遅発性障害と言う訳もある： α/β 値は小さい）に分類できる^{21, 10)}（Table 1）。
 - ④ 悪性腫瘍の α/β は早期反応型のそれと同程度であるので悪性腫瘍の制御と正常組織の障害は区別して評価できる^{23, 10)}（Table 2）。大雑把な α/β の値として、正常組織後期反応型の脊髄・神経系は1、正常組織後期反応型の脊髄・神経系以外の組織は3、正常組織早期反応型及び悪性腫瘍は10が推奨されている¹²⁾。
 - ⑤ 等効果線量と分割当たりの線量の関係の分析から、早期反応型は勾配が緩やかで、分割当たりの線量を2 Gy以下にすると分割効果は消失するが、後期反応型では分割当たりの線量が2 Gy以下にしても分割効果が出現する。
- このように、 α/β 値は種々の組織の反応を予測するのに便利であり、このモデルを用いて、新しい分割照射法の研究が行われている。しかし、

Table 1 Estimates of α/β for normal tissues after X and gamma irradiation⁽¹⁰⁾

	$\alpha/\beta(\text{Gy})$		$\alpha/\beta(\text{Gy})$
早期反応		後期反応	
皮膚(落屑)	9.4-21	脊髄(麻痺)	
毛包(脱毛)		頸髄	2.5-3.4
成長期	7.7	腰髄	4.1-5.2
休止期	5.5	大脳(LD ₅₀ /10ヵ月)	2.1
口唇粘膜	7.9	眼(白内障)	1.2
空腸	7.1	腎臓	
結腸	8.4	ウサギ	0.4
睪丸	13.9	マウス	1.6-4.1
脾臓	8.9	膀胱	7.2-7.8
		肺(LD ₅₀ /肺臓炎)	2.1-4.3
		腸	3.0-5.0
		真皮/皮下組織	1.5
		全身照射(LD ₅₀ /1年間)	5.1

Table 2 Values of α , β and α/β derived from the cell survival curves from different human tumors cultivated in vitro⁽¹¹⁾.

	$\alpha \times 10$ (Gy ⁻¹)	$\beta \times 100$ (Gy ⁻¹)	α/β (Gy)
メラノーマ (8例)	1.37 5.55 2.78 2.77	5.37 10.5 3.15 1.52	2.5 5.3 8.8 18
結腸・直腸癌	1.48	6.84	2.2
腺 癌	2.04	4.11	5
頸部扁平上皮癌	1.72 3.16 2.69 3.19	7.96 5.64 2.95 2.88	2.2 5.6 9 11
グリオーマ	0.86	3.94	2.2

40腫瘍の α/β 値の分布					
α/β (Gy)	2-4	4-6	6-10	10-20	>20
例数	8	7	8	7	10

α/β の高値は骨髄腫、骨肉腫、膀胱癌、気管支小細胞癌で観測された。

直線・二次曲線モデルが生存曲線を完全に記述している訳ではないので、絶対的なものと考えてはいけないことは言うまでもない。

後期反応型障害の症例

放射線治療によって引き起こされる臓器や組織の後期反応型障害は多くの文献で述べられてきた。放射線治療医はそれらを念頭において治療計画をたてているため、予想外の障害が多発するわ

けではない。例えば、我々はⅢ期非小細胞肺癌35例にCDDP-BAI・放射線同時併用療法を行って非常に好成績を得たが、致命的な肺臓炎は1例のみであった⁽¹³⁾。しかし計画時にはCritical organとみなしたはずの部位に放射線障害をきたしたという報告は散見され、その主な原因は過線量である。予後不良の進行・再発癌に対して対症的に放射線治療を行う目的で、そのような過線量域を確認しながらも容認するような場合があり得る。そこで、

照射によって所期の目的を達し、予想以上の生存が得られたのに、遅発性の障害が現れ、放射線治療医は治療効果と障害の間で悩むことになる。

そのような放射線脊髄症の一症例（天理よろづ相談所病院）を提示する。

症例：59 歳男性，肺癌（右B3原発扁平上皮癌：T4N2M0，Stage IIIb: UICC分類1987）

1. 入院後経過：診断と治療

1985年1月4日：咳嗽，喀痰が増強し発熱を伴うため本院呼吸器内科受診。

1月14日～5月5日：入院

（胸部X線・CT）胸部X線では著明な病変を認めず。CTでは右肺門に小腫瘤影，リンパ節腫脹を示唆する所見，気管右縁のリンパ節，および右S3に部分的無気肺がみられた。

（喀痰検査）Papanicolaou染色：Class V

（気管支ファイバー検査）気管分岐部頭側3 cmから末梢にかけて白帯を伴う粗造な粘膜が広がり，右主気管支，上・中・下の肺葉気管支にも及ぶ。右B1，B3は閉塞状態。気管支擦過標本で扁平上皮癌の診断を得た。

以上のほかに他臓器の転移は認めず，気管～右気管支内の粘膜に沿った広域な浸潤を示すT4N2M0と診断で手術不能と判断し，放射線治療を中心とした治療を開始した。

（全身化学療法）

入院中UFT，PSK（内服），VCR，FT-207（注射），Pep，CQ（気管支動脈内）を投与。（放射線治療）

1月24日～3月5日：広範囲の気管気管支浸潤を含める照射野は前後対向14 cm×10 cm（胸椎領域Th3～8）が必要とされ，右上と左下はブロックされた（Fig. 1）。10 MV X線を用い，2 Gy×5Fr/週で照射開始し，60 Gyまで照射した。

3月4日：60 Gy後気管支ファイバー検査で腫瘍浸潤は著明に縮小していたが，なお残存を認めた。

3月11日～3月25日：#4リンパ節，気管分岐部，右主気管支と区域気管支起始部および左主気管支も含めた縮小照射野で20 Gyの追加照射を行った（胸椎領域Th4～8）（Fig. 2）。

3月25日：気管支ファイバー検査で広範囲に

見られた気管粘膜への浸潤は消失，右気管支ではB3は狭小，B1は閉塞状態であったが擦過用ワイヤが通過し，いずれの標本でも悪性細胞は陰性で，核増大，核小体の著明な細胞を少数認め，放射線の影響のみであると報告された。

2. その後の外来・入院経過

照射後～1985年5月5日まで照射野の皮膚紅斑，軽度の放射線肺臓炎の対症療法を行ったが患者の希望により入院を続行した。

1987年2月2日：外来観察中，右傍肺門部に腫瘤影を発見され入院し精査を行った。

気管支ファイバー検査，経気管支生検で明らかな腫瘍は認めず，経過観察とした。

3月6日：CDDP75 mg，VDS3 mgなどの化学療法を行ったあと退院。

5月27日～6月2日：化学療法（CDDP150 mg，MMC10 mg）のため入院。

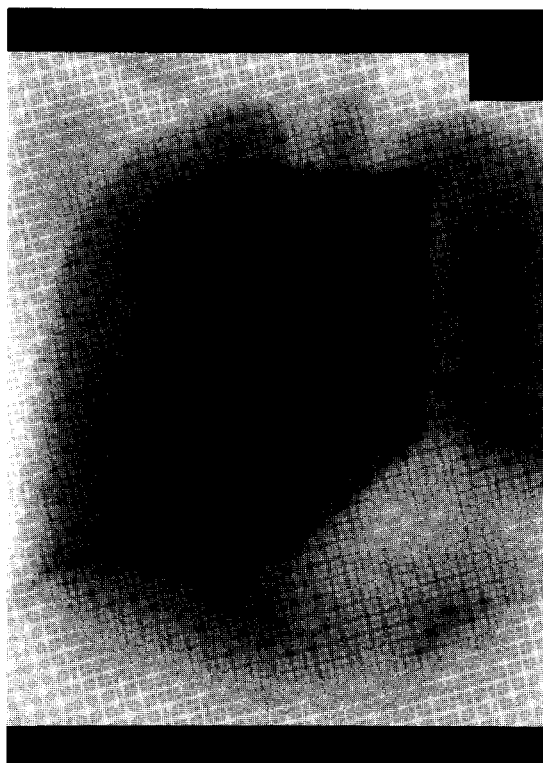


Fig.1 Preirradiative verification film: AP and PA opposed 2-field technique including intramural invasion to the whole right tracheo-bronchial tree (T4N2M0; Stage IIIb)

3. 放射線脊髄炎の発症

1987年2月：左下肢しびれ感（脱力感）が始まる．同4月に当症状は左側腹部まで上行し跛行出現，9月には胸部の絞扼感を生じ，時に両側下半身に電撃様疼痛を訴えた．神経内科に受診し放射線脊髄炎を指摘された．

（MR検査：矢状断T2強調画像）第4～8胸椎のレベルで脊髄内に高信号域が明らかであり（Fig. 3），1985年に行った60 Gyの照射野にほぼ一致していた．

4. その後の経過

白内障の手術，放射線脊髄炎に対するステロイドパルス療法，維持化学療法などで入院をくり返し，1990年8月右肺門部に再発が認められるまで腫瘍に関して無病生存（照射開始後約5年7ヶ月）．

本症例の特徴と反省点は，(1)Stage IIIb

（T4N2M0）で気管～右気管支全域の粘膜面を浸潤する特異的な進行癌であったこと，(2)致死因子として気管気管支への浸潤による呼吸不全を危惧したこと，(3)諸家の放射線治療成績から予後不良（1年程度）と考えたこと，などから広領域に対向2門照射野を用い，気管支ファイバー検査の腫瘍残存所見に基づき，さらに縮小照射野で追加照射を計80 Gyまで行ったことである．通常は対向2門45 Gy照射後，斜入ビームによる60～70 Gyを標準としているが，本症例では担当医から広域照射野の斜入による放射線肺臓炎の発生が危惧され，検討の結果上述の照射を行った．その後，約2年後に放射線脊髄炎を来しながら，化学療法の維持とともに腫瘍制御は奏効した結果，5年間の無病生存を得た．Stage IIIb肺癌としてはむしろ予想以上の治療効果を得たが，結果として脊髄の過線量をきたし

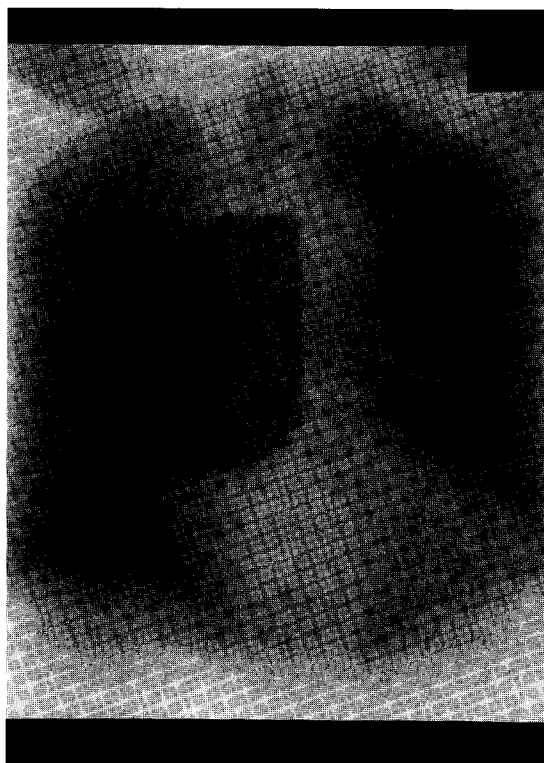


Fig. 2 Sequential boosting of 20 Gy, due to indication by fibrotic bronchoscopy with biopsy of partial tumor residues on the proximal tracheo-bronchial wall.



Fig. 3 T2-weighted sagittal MR image: intramedullary high signal intensity at the vertebral level (between Th 4-6), is very compatible with radiation myelitis.

たことは明らかである。放射線脊髄炎発生の可能性については患者・家族の了解を得ていたものの、重大な反省点であった。非常によく似た症例（70 Gy照射）が緒方らによって報告されている¹⁴⁾。なお、治療法としては高圧酸素療法¹⁵⁾、ステロイド大量療法の併用¹⁶⁾が有効なことも報告されている。

後期反応型障害の発現機構

上述の症例は、一例に過ぎないが、放射線治療による腫瘍制御が奏効し、生存期間の延長、さらには、生存率の増加が可能となった時、一番問題となるのは種々の後期反応型障害の発現と言って間違い無いだろう。だから、この発現機構を明らかにし、防護方法を見出すことが、今、放射線治療にとって最重要課題と考える。

さて、後期反応型障害の発現機構だが、Withersのレビュー¹⁷⁾によれば、放射線による血管障害に起因しているとする記述が一番多いと言う。動脈の内皮細胞損傷、動脈中膜の変性、徐々に進行するアテローム変性が、後期反応型障害を起こしている組織の実質障害と複合しているようだ、としている。しかし、血管系の障害が後期反応型障害の中心的原因なら、どの部位の後期反応も時間経過、重症度、分割に対する反応、耐容線量についてもっと均一性を持たねばならないだろう。だから、主要な障害は実質細胞欠失のためと言う可能性も指摘した。

1. 血管内皮細胞の後期反応

血管内皮細胞が放射線治療の重要なターゲットで、線量を規定する後期反応型障害だと言う考え方は新しいものではない¹⁸⁾。Rubinらのグループは正常組織の血管内皮細胞の反応が癌治療の鍵を握っていると考えて、培養された牛の大動脈内皮細胞に¹³⁷Cs又は⁶⁰Coのガンマ線を0-10 Gy照射して、病理学的変化の実体を把握しようとした¹⁹⁾。その概要は、血管内皮細胞消失開始前の早期変化は、細胞周期の進行遅延、多核白血球の付着増加、フィルター上で増殖させて作った内皮細胞膜のアルブミン、糖質の通過促進である。血管内皮細胞消失開始と同時の変化は、PGI₂産生増加、血管内皮細胞

消失開始以後の変化は、先ず、残存した細胞が放射線抵抗性細胞であること、細胞の肥大、PGI₂産生減少、アンジオテンシン変換酵素(ACE)の産生増加、続いて減少、血小板付着の促進、LDH増加、CuZnスーパーオキシド・デヒドロゲナーゼ(SOD)活性増加である²⁰⁾。この研究を踏まえ、PGE₁がCHO細胞²¹⁾、V79細胞^{22), 23)}に放射線防護効果があると報告され、各種エーコサノイドが腸や骨髄の幹細胞に防護効果がある^{24), 26)}ので、牛の大動脈内皮細胞で調べたが²⁵⁾、見出されなかった²⁰⁾。

2. 肺における後期反応型障害

肺における後期反応型障害についての研究を見てみよう。Grahamら²⁷⁾は、ラットの左胸部にのみ、ガンマ線11~21 Gy照射後の3~5週、つまり、肺臓炎の発生段階の血流量を対照側と比較し、線量に依存して減少することを観察した。13.5 Gy以下なら5週までに正常値に戻るが、線量の増加とともに完全な回復が見られなくなり、21 Gyでは回復の無い状態が1年間続いた。照射肺の組織像は細胞数の増加、浮腫、マスト細胞の存在で典型的放射線肺臓炎の像であった。18~21 Gy照射後6か月では、繊維芽細胞の増加、滲出液、軽度繊維化像が加わった。また、各種薬剤、captopril, cyprohepatadine, dexamethasone, diethylecarbamazine, penicillamine, theophyllineの単独、または2剤の組み合わせで、18 Gy照射直後からの治療が行われた。dexamethasoneを、肺臓炎出現期間、継続投与した時、最も効果があった。分割照射の実験も行なったが、やはりdexamethasoneが一番有効であった²⁸⁾。これらの知見は、肺臓炎の発現機構は、早期の血流障害を起こす血管内皮細胞の傷害だけではなく、他の種類の細胞傷害が重要な役割を演じていることを示唆している。

Wradら²⁹⁾はマウスを使って、放射線照射（14.5~19.5 Gy X線）による早期の肺損傷は系統特異性があることに気づいた。C57マウスの肺は放射線に強く反応し、肺繊維症とヒヤリン膜形成を起こす。CBAとC3Hは早期には何の反応も起こさない。BALB/cとAは両者の中間である。そして、肺繊維症を起こしやすい系統は、低反応型、中間型の系統よりも先天的にプラスミノゲン・アクテチベ

ータPLA（生理的に重要なのは血管内皮細胞で産生され、循環血中に分泌されている血管壁プラスミノゲン・アクテチペータである）とアンジオテンシン変換酵素ACE（生理的に重要なのは肺血管内皮細胞の表面に存在し、循環血中のアンジオテンシンIをIIに変換、活性化する）の活性が低いことを見出した。これらの性質はsex linkではなく、劣性であることも交配実験で解った。また、63匹の戻し交配をしたマウスのPLA活性とACE活性の分布は全く同一モードであるので、2つの常染色体性劣性遺伝子が放射線照射を受けた肺の反応を決定しているという仮説に到達した³⁰⁾。これら一連の遺伝学的研究と別に、照射ラットを2カ月後に殺して、肺血管内皮細胞の機能を調べたところ、PLA、ACE活性は線量依存性に低下し、プロスタサイクリン(PGI₂)、トロンボキサン(TXA₂)活性は増加していることを見出している³¹⁾。従って、ACE活性の低下は、放射線の肺損傷に関係していることは間違いないのだが、ACE阻害剤カプトプリルは、逆にラットの放射線肺臓炎を防ぐと言う結果も、高解像CT (General Electric CT/9800)を用いて見出した³²⁾。この作用機構は解らないが、肺動脈圧を下げて、激しい浮腫を抑えたことが有効に働いた理由の一部かもしれないといっている。

3. 放射線誘発アポトーシス

最近、プログラムされた細胞死、アポトーシスが生体における細胞死の生理学的機構として重要な役割を演じていると注目を集めている。アポトーシスに至る全ての生化学的イベントが明らかになっているわけではないが、最終的には、CaMg依存エンドヌクレアーゼが活性化されて、ヌクレオゾーム内リンカーの部位で細胞核内クロマチンを断片化する、と言うことが知られている。放射線の場合³³⁾、細胞膜に働いて、細胞膜のスフィンゴミエリナーゼが活性化され、スフィンゴミエリンが水解されてセラミドとなり、これがセカンドメッセンジャーとなってセラミド・活性化セリン/スレオニン・プロテインキナーゼを刺激することによってアポトーシスが起これと考えられている。Haimovitz-Friedmanら³⁴⁾は放射線が培養系の牛大動脈内皮細胞 (BAEC) のスフィンゴミエリン

を急速に水解してセラミドとし、アポトーシスを起こすことを見出した。反応型の酸素がスフィンゴミエリン水解のシグナル伝達を仲介している証拠が増えているといっている。プロテインキナーゼC (PKC) を活性化すると放射線誘発スフィンゴミエリン水解もアポトーシスも阻止できるし、セラミドのアナログの投与でアポトーシスを回復させ得ると言っている。これらの知見を総合して、放射線はスフィンゴミエリン経路でプログラムされた細胞死を誘発するが、PKCを介した自然の抑制機構によるダウンレギュレーションの間にバランスが存在しているのではないかと言う興味深い仮説を提出している。塩基性線維芽細胞増殖因子 (bFGF) はBAECの放射線誘発アポトーシスを防御する³⁵⁾が、PKC活性化によると考えている。哺乳動物細胞は放射線照射後のPKC反応で2種類に分類できるとする。放射線に対する反応として自然にPKCが活性化される細胞と増殖因子やサイトカインに依存してPKCを活性化する細胞である。bFGF投与で、全肺照射をうけて、致命的肺臓炎になるマウスを救えたといっている³⁶⁾。酸性スフィンゴミエリン活性を先天的に欠損しているニーマン・ピック病の患者のリンパ球は放射線によるアポトーシスを起こさない。また、p53ノックアウト・マウスの胸腺や肺は放射線アポトーシスを起こすので、放射線アポトーシスはp53を介して起こるアポトーシスと別個のものであることが証明された³⁷⁾。

4. 後期反応型障害の発現機構をどう考えるか

全ての後期反応型障害を起こすとされる臓器について考察することは著者らの任を越えている。考察した臓器は、臨床からの症例として脊髄、実験的研究がよく行われている肺にすぎない。しかし、発現機構と言う観点から血管内皮細胞の研究を概観し、さらに、これを材料にして、近年急速に発展した放射線誘発アポトーシスに関する研究を紹介した。ここで後期反応型障害全般についての統一的な発現機構を述べることが無理なことはよく承知しているが、あえて著者らの見解を述べてみたい。

既に見てきたように、後期反応型障害の中心的

な発現機構は血管系の障害とする考え方が以前からあった¹⁴⁾。血管障害が起これば灌流領域の実質臓器の障害が起こる。実際、病理組織学的に調べると、後期反応型障害の臓器には血管障害が認められる。しかし、血管系の障害が後期反応型障害の中心的原因なら、どの部位の後期反応も時間経過、重症度、分割に対する反応、耐容線量についてもっと均一性を持たねばならないと言う反論が起こってくる¹⁴⁾。

そこで、後期反応型障害を起こす臓器の特性をもう一度考えてみよう。表1によれば、後期反応を起こすとされる臓器、組織は脊髄、大脳、水晶体、腎臓、膀胱、肺、真皮などである。これらに共通の特性は、他にもあるかもしれないが、slowly dividing組織と言えるのではないか。脊髄、大脳では、成人の場合、神経細胞は非分列だが、支持組織であるアストロサイト、オリゴデンドロサイトなどのグリヤ細胞といわゆるミクログリヤはslowly dividingのカテゴリーに入るだろう。既に見てきたように、放射線による血管内皮細胞の死はスフィンゴミエリン経路のアポトーシスである¹⁴⁾。スフィンゴミエリンは神経組織に多く存在するが、細胞膜の重要な構成要素でもある。そこで、slowly dividing組織に属する細胞の放射線による致死はアポトーシスによると仮定するなら、後期反応型障害を起こす臓器では血管損傷も実質組織の損傷も同時に起こることになる。同時にPKC活性化によるアポトーシス阻止もおこる。これも放射線で直接PKC活性化が起こる場合と増殖因子やサイトカインに依存して起こる2種類がある^{35), 36)}。このような作用機構を仮定すれば、反応の程度の相違や多様性が理解できるのではなかろうか。

おわりに

放射線治療において後期反応型障害を減らす分割照射法の研究が進んでいる。しかし、原則はCritical organを避けて、腫瘍に十分線量を与えることであろう。止むを得えず過線量が照射されて後期反応型障害の発生が予想されたときも、作用機構が明らかになれば、その対策も可能となる。放射線肺臓炎にたいするbFGF投与はその典型的

な例であろう。さらに、障害の発現程度に遺伝が関係することも明らかになってきた。著者らはかなり大胆な仮説を立てて、後期反応型障害発生の作用機構を考えてみた。この領域の研究発展に少しでも役立てばと幸いである。今後、臨床と密接に連携した放射線生物学的研究の一層の発展を期待したい。

謝辞：最後に、執筆の機会を与えていただいた日本放射線腫瘍学会 編集委員会 委員長大川智彦教授を始め委員の諸氏に、また、執筆に当たり、惜しめない協力を頂いた大塚よろづ相談所病院放射線部 治療部門副部長 村上昌雄博士、滋賀医科大学放射線医学講座 陶山純夫博士、M. Nyaruba博士に感謝します。

文 献

- 1) 厚生統計協会：国民衛生の動向 **43**: 40-44, 1996.
- 2) Tubiana, M., Dutreix, J., Wambersie, A. (translated by Bewley, D.K.): In Introduction to Radiobiology. Taylor and Francis. 1990, pp 225-251.
- 3) 青山 喬, 木村 博, 池淵 誠, 他：放射線基礎医学 (8版) 金芳堂, 1996, pp 243-260.
- 4) Hall, E.J.: In Radiobiology for the Radiologist., J.B. Lippincott. 1994, pp 211-229.
- 5) Strandqvist, M.: Studien über die kumulative Wirkung der Röntgenstrahlen bei Fraktionierung. Acta Radiologica suppl. **55**: 1-300, 1944.
- 6) Ellis, F.: Fractionation in radiotherapy. In Modern trends in radiotherapy. Deeley, T.J. and Woods, C.A.P. (vol. 1), Butterworths. 1967, pp 34-51.
- 7) Ellis, F.: Dose, time and fraction. A clinical hypothesis. *Clin. Radiol.* **20**: 1-6, 1969.
- 8) Brenner, D.J., Hall, E.J.: The origins and basis of the linear-quadratic model. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **23**: 252, 1992.
- 9) Douglas, B.G., Fowler, J.F.: The effect of multiple small doses of X-rays on skin reactions in the mouse and a basic interpretation. *Radiat. Res.* **66**: 401-426, 1976.
- 10) Thames, H.D., Hendry, J.H.: In Fractionation in radiotherapy. Taylor and Francis. 1987.
- 11) Fertil, B., Malaise, E.: Inherent cellular radiosensitivity as a basic concept for human tumor radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **7**: 621-629, 1981.
- 12) Barton, M.: Tables of equivalent dose in 2 Gy fractions: A simple application of the linear quadratic formula. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **31**: 371-378, 1955.
- 13) 村上昌雄, 黒田康正, 左野 明, 他：Ⅲ期非小細胞肺癌に対するCDDP-BAI/放射線同時併用療法の

- 治療成績, 日本医放会誌 **55**: 44-49, 1995.
- 14) 緒方 登, 蛸原弘明, 古賀建治, 他: 肺癌の放射線治療後に生じた放射線脊髄炎の1例, 臨放 **34**: 181-184, 1989.
 - 15) 神成一哉, 馬場正之, 松永宗雄, 他: 高圧酸素療法により筋力の回復からみた慢性進行性放射線脊髄炎の1例, 神経治療学 **10**: 37-40, 1995.
 - 16) 榊原隆次, 平山恵造, 服部孝道, 他: 放射線脊髄症に対するステロイド大量高気圧酸素併用療法の効果, 神経治療学 **10**: 327-331, 1993.
 - 17) Withers, H.R.: Biology of radiation oncology. In current Radiation Oncology, Tobias, J.S. and Thomas, P.R.M. (vol. 1), Edward Arnold. 1994, pp 5-23.
 - 18) Hopewell, J.W.: The importance of vascular damage in development of late radiation effects in normal tissues., Meyn, R.E. and Withers, H.R., Raven Press. 1980, pp 449-459.
 - 19) Rubin, D.B., Drab, E.A., Ward, W.F.: Physiological and biochemical markers of the endothelial cell response to irradiation. *Int. J. Radiat. Biol.* **60**: 29-32, 1991.
 - 20) Rubin, D.B., Drab, E.A., Stone, A.M. *et al.*: The influence of exogenous eicosanoids on the radiation response of cultured bovine aortic endothelial cells. *Radiat. Res.* **125**: 41-47, 1991.
 - 21) Prasad, K.N.: Radioprotective effect of prostaglandin and an inhibitor of cyclic nucleotide phosphodiesterase on mammalian cells in culture. *Int. J. Radiat. Biol.* **22**: 187-189, 1972.
 - 22) Lehnert, S.: Modification of postirradiation survival of mammalian cells by intracellular cAMP. *Radiat. Res.* **62**: 107-116, 1975.
 - 23) Aoyama, T., Kimura, H., Yamada, T.: Radiation sensitivity and intracellular cAMP. In Modification of Radiosensitivity in Cancer Treatment, Sugahara, T., Academic Press. 1984, pp 265-289.
 - 24) Hanson, W.R. and Thomas, C.: 16-16 Dimethyl prostaglandin E2 increases survival of murine intestinal stem cells when given before photon irradiation. *Radiat. Res.* **96**: 393-398, 1983.
 - 25) Hanson, W.R. and Ainsworth, E.J.: 16-16 Dimethyl prostaglandin E2 radioprotection in murine intestinal and hematopoietic stem cells. *Radiat. Res.* **103**: 196-203, 1985.
 - 26) Walden, T.L.Jr., Patchen, M.L. and MacVittie, T.J.: Leukotrien-induced radioprotection of hematopoietic stem cells. *Radiat. Res.* **113**: 388-395, 1988.
 - 27) Peterson, L.M., Evans, M.L., Graham, M.M., *et al.*: Vascular response to radiation injury in the rat lung. *Radiat. Res.* **129**: 139-148, 1992.
 - 28) Peterson, L.M., Evans, M.L., Thomas, K.L. *et al.*: Vascular response to fractionated irradiation in the rat lung. *Radiat. Res.* **131**: 224-226, 1992.
 - 29) Franko, A., Sharplin, J. Ward, W.F., *et al.*: The genetic basis of strain-dependent differences in the early phase of radiation injury in mouse lung. *Radiat. Res.* **126**: 349-356, 1991.
 - 30) Franko, A., Sharplin, J. Ward, W.F., *et al.*: Evidence for two patterns of inheritance of sensitivity to induction of lung fibrosis in mice by radiation, one which involves two genes. *Radiat. Res.* **146**: 68-74, 1996.
 - 31) Ward, W.F., Kim, Y.T., Molteni, A., *et al.*: Pentoxifylline dose not spare acute radiation reactions in rat lung and skin. *Radiat. Res.* **129**: 107-111, 1992.
 - 32) Ward, W.F., Lin, P-J.P., Wong, P.S., *et al.*: Radiation pneumonitis in rats and its modification by the angiotensin-converting enzyme inhibitor caotril evaluated by high-resolution computed tomography. *Radiat. Res.* **135**: 81-87, 1993.
 - 33) Allen, D.J.: Radiation-induced apoptosis: its role in a MADCaT (mitosis-apoptosis-differentiation-calcium toxicity) scheme of cytotoxicity mechanisms. *Int. J. Radiat. Biol.* **62**: 145-152, 1992.
 - 34) Haimovitz-Friedman, A., Kan, C-C., Ehleiter, D., *et al.*: Ionizing radiation acts on cellular membranes to generate ceramide and initiate apoptosis. *J. Exp. Med.* **180**: 525-535, 1994.
 - 35) Haimovitz-Friedman, A., Balaban, N., Mcloughlin, M., *et al.*: Protein kinase C mediates basic fibroblast growth factor protection of endothelial cells against radiation-induced apoptosis. *Cancer Res.* **54**: 2591-2597, 1994.
 - 36) Fuks, Z., Persaud, R.S., Alfieri, A., *et al.*: Basic fibroblast growth factor protects endothelial cells against radiation-induced programmed cell death in vitro and in vivo. *Cancer Res.* **54**: 2582-2590, 1994.
 - 37) Santana, P., Pena, L.A., Haimovitz-Friedman, A., *et al.*: Acid sphingomyelinase-deficient human lymphoblasts and mice are defective in radiation-induced apoptosis. *Cell* **86**: 189-199, 1996.

要旨：近年，患者のQuality of life (QOL) 重視と言う治療理念から，癌治療に際して，臓器温存，機能保存が重要事項として取り上げられ，この目的に合う放射線治療に寄せられる期待は大きくなってきた．しかし，治療後に起こる正常組織障害，殊に後期反応型障害の発現機構はまだ解明の途上にある．

そこで，後期反応型障害の発現機構に関する研究を総説するに当たり，先ずStage IIIbで気管～右気管支全域の粘膜面を浸潤する特異的な進行癌の症例を提示し，ついで，実験的研究として，肺臓炎，肺線維症，血管内皮細胞損傷の発現機構研究を概観，これ関連して，近年急速に発展した放射線誘発アポトーシスに関する研究を紹介し，最後に後期反応型障害全般についての統一的な発現機構を考察した．

後期反応型障害の発現機構は血管系障害に起因するとする考え方と実質臓器障害に起因する考え方が対立してきたが，後期反応型障害を起こす臓器の特性をslowly dividing組織とし，この組織に属する細胞の放射線致死はスフィンゴミエリン経路のアポトーシスと仮定すると，後期反応型障害を起こす臓器では血管損傷も実質組織の損傷も同時に起こり，さらに，放射線直接誘発と，増殖因子，サイトカイン依存の2種類のPKC活性化によるアポトーシス阻止もおこる．遺伝的背景の関与も含めて，このような機構を仮定すると，反応程度の相違や多様な後期反応が理解でき，防護，治療の対策も可能となると考えられる．