

## VI. 正常組織反応

### 1. 総論

#### 1) 急性期と慢性期効果

急性期効果は通常分割照射においては放射線治療中に、寡分割照射においては治療中から治療終了早期に発症してくる正常組織反応である。主として皮膚、粘膜等の上皮再生系において生じる。

慢性期効果は照射開始6～12ヵ月以降に生じてくる正常組織反応である。照射された全ての組織で発症する。主として間質の反応である。一部には急性期効果が遷延化することにより慢性期に移行する反応も含まれる。原則として急性期効果の程度と慢性期効果の程度は無関係である。

亜急性期効果は2～6ヵ月の範囲で発症する反応である。機序としては放射線によるTGF- $\beta$ の活性化、さらなるサイトカインの放出などにより局所の肺炎から全身性の炎症性反応を伴った反応と肝炎のように中心静脈閉塞を示す病理病態が肝機能を損ねる場合などがある。

#### 2) LQ (linear quadratic) モデル

正常組織反応は、LQモデルにおいて説明可能である。1回線量を多数回照射した線量と組織障害の程度は概ね比例する。慢性期効果では分割照射の間に再増殖、再分布の影響を受けないので、亜致死傷害からの回復が十分であれば、つまり十分な照射間隔を置く事により、分割して与えた線量と組織障害の間に直線的関係ができる。急性期効果を示す組織では上皮細胞の再分布と再増殖の影響により分割毎の組織障害がそれぞれ修飾されるために、必ずしも直線的関係にはない。

急性期効果の $\alpha/\beta$ は8～12 Gy、慢性期効果の $\alpha/\beta$ は2～4.5 Gyに集約される<sup>1)</sup>。

化学療法との併用により急性期効果は明らかな修飾を受ける。慢性期効果に対しても影響があると考えられている。

#### 3) 機序

急性期効果の機序は、上皮細胞がアポトーシスまたは増殖死 (reproductive death) により、上皮組織の連続性が欠落することにより障害を引き起こす。残存上皮細胞が再増殖し、欠落を補完することで組織障害は修復される。

慢性期効果の機序は、照射により間質細胞などにTGF- $\beta$ の過剰産生が生じ、サイトカイン等の遊離による間質細胞アポトーシス誘導などにより、さらにTGF- $\beta$ の持続的活性化が引き起こされる。結果的に線維芽細胞などの増殖がおき、コラーゲンの増生等による間質組織のリモデリングがおきる。非可逆的な反応であるが、血流改善薬である pentoxifylline の効果を強調する報告もあり、血流との関連が示唆される。

#### 4) 直列器官と並列器官

器官という機能単位から組織障害を検討すると、直列器官 (serial organ) と並列器

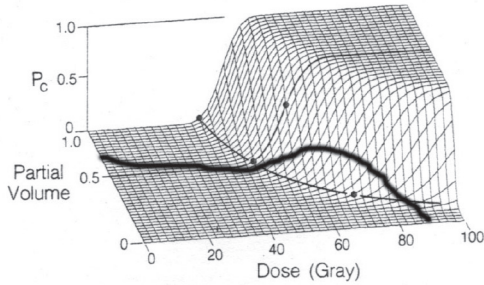


図1. Lymanによる心臓のNTCPモデルに、分かりやすいように仮想のDVHを重ねたもの

Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. Radiat Res 104 : s.13-9 1985.

官 (parallel organ) という分類になる<sup>2)</sup>。直列器官は1ヵ所が切断されることにより末梢の機能が喪失する。並列器官は広げた扇子のようなもので、1ヵ所の扇骨が折れたとしても扇子としての機能に影響を与えるものではない。直列器官の定型的例は脊髄、腸管である。並列器官の代表は肺、肝、腎などである。しかし、肺門周囲、肝門周囲などでは重要構造物が近接するので直列器官として考える。

直列器官では付表の耐容線量を越えないことが肝要となる。並列器官では付表および次項に示す線量体積関係を用いて判定する必要がある。

### 5) NTCP (normal tissue complication probability) モデル

NTCPは古典的な線量反応曲線から導き出された標準的な線量効果を表す方法である<sup>3)</sup>。NTCPは、線量と照射体積との三次元構造を持つことが知られている。図1にLymanによる心臓の例を示す。例として線量体積ヒストグラム (DVH) を重ね合わせてある。線量が組織に対して不均一に存在するので、発症確率は一義的に決まらない。そのためDVHを体積あるいは線量に代表する値に変換し、これとNTCPとの二次元平面で確率を求めようとする方法が考案された。

## 2. 各論

### 1) 脊髄

**性格：**慢性期型で直列器官である。

**症候：**半年から1年以後の経過で発症する対麻痺はQOLを低下させるので、避けるべき有害事象である。3～6ヵ月後に疼痛を主訴とし発症、自然緩解するレルミッテ症候群とは区別される。

**リスク増強因子：**1日多数回照射の場合、6～8時間の照射間隔では回復が十分ではないので10～15%減ずる。化学療法の併用ではメソトレキセート、シスプラチン、シタラビンなどで増強効果があるとされる。

**パラメーター評価：**巻末の付表参照

## 2) 肺

**性格：**肺炎は亜急性，線維症は慢性期型で，肺末梢は並列器官であるが，肺門側は直列器官となる。

**症候：**肺炎は照射後期から半年位の期間において咳，熱，息切れで発症する。治療は症状に応じて，経過観察から，抗生剤投与，ステロイド剤，酸素投与まで対症的に行う。線維症は照射後，半年以降に徐々に増強する息切れで発症する。重症度は残存肺機能による。無処置から在宅酸素まで対症的に治療する。

**リスク増強因子：**活動性の間質性肺炎には注意が必要である。化学療法の併用ではアドリアマイシン，ブレオマイシン，ゲムシタピンなどがあげられる。

**パラメーター評価：**肺ではサイトカイン等生物学的因子の関与も示唆されるので注意が必要である。MLD, V<sub>20</sub>が多く用いられる。両者は有意の正の相関関係にある。Grade 2以上の肺炎では，MLD<10 Gyで0%，>21 Gyで24%<sup>8)</sup>，0~8 Gyで5%，24~36 Gyで43%<sup>9)</sup>，0~10 Gyで6%，>22 Gyで25%<sup>7)</sup>，同様にV<sub>20</sub><22%で0%，>40%で36%<sup>8)</sup>，日本人で化学療法との併用ではV<sub>20</sub><20%で9%，V<sub>20</sub>>31%で85%<sup>10)</sup>と報告されている。

## 3) 肝

**性格：**照射後に亜急性の経過を示す肝炎が知られている。並列器官である。

**症候：**Radiation Induced Liver Damage, RILD：照射後4ヵ月以内のアルカリフォスファターゼ値の正常上限の2倍以上の上昇，非悪性の腹水あるいは正常上限5倍以上のトランスアミナーゼ値の上昇などで致死的となる。

**リスク因子：**肝硬変 (Child-Pugh Grade B以上)

**パラメーター評価：**中国の原発性肝癌を治療したデータであり<sup>11)</sup>，背景因子として肝炎ウィルスの関与と肝硬変がある。したがって，付表のデータよりも実際的であると考える。しかし単一施設から109症例を解析したデータで，追試の必要性が待たれる。RILDによるTD50 (全体積) 40.5 Gy (Child-Pugh Grade A)，TD50 (全体積) 23 Gy (Child-Pugh Grade B)，正常肝耐容線量 (5%以内) 21 Gy (Child-Pugh Grade A)，6 Gy (Child-Pugh Grade B) と報告されている。

## 4) 消化管 (食道，胃，小腸，大腸，直腸)

**性格：**直列器官であるが，部分的に照射された場合には並列器官の要素もはいる。この性格は直腸でみられる。急性期，急性期遷延型，慢性期の症状を示す。部位により感受性が異なる。感受性の高い順に，小腸>大腸>胃>直腸>食道となる。また全周性の食道癌を治療したような場合には，そのまま癒着治療することもあり，この場合の狭窄と放射線照射による狭窄とは厳密には等価ではない。

**急性期症候：**上皮損傷による。食道では粘膜炎による症状が，胃では潰瘍・出血，小腸・直腸では下痢などを示す。治療は対症的に行う。

**慢性期症候：**間質性に急性期の遷延型も加味されることがある。食道では狭窄，胃で

は難治性潰瘍・穿孔，小腸・大腸では出血・狭窄による腸閉塞・消化管穿孔のほか栄養動脈の閉塞による壊死性，直腸では難治性粘膜炎による出血・狭窄・瘻孔・壊死などがあげられる。治療は対症的に行う。

リスク因子：化学療法の併用，腹部手術の既往など

パラメーター評価：付表参照のこと。直腸では前壁のみ照射され，かつ小さい照射体積においては耐容線量が70Gyをこえる。

### 3. 参考文献

- 1) Thames HD, Bentzen SM, Turesson I, et al. Time-dose factors in radiotherapy: a review of the human data. *Radiother Oncol* 19: 219-235, 1990.
- 2) Withers HR, Taylor JM, Maciejewski B. Treatment volume and tissue tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14: 751-759, 1988.
- 3) Lyman JT. Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat Res* 104: s13-19, 1985.
- 4) Kwa SL, Theuws JC, Wagenaar A, et al. Evaluation of two dose-volume histogram reduction models for the prediction of radiation pneumonitis. *Radiother Oncol* 48: 61-69, 1998.
- 5) Niemierko A. A generalized concept of Equivalent Uniform Dose (EUD). *Med Phys* 26: 1100, 1999.
- 6) Kutcher GJ, Burman C. Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 1623-1630, 1989.
- 7) Seppenwoolde Y, Lebesque JV, de Jaeger K, et al. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 724-735, 2003.
- 8) Graham MV, Purdy JA, Emami B, et al. Clinical dose-volume histogram analysis for pneumonitis after 3D treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 323-329, 1999.
- 9) Kwa SL, Lebesque JV, Theuws JC, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42: 1-9, 1998.
- 10) Tsujino K, Hirota S, Endo M, et al. Predictive value of dose-volume histogram parameters for predicting radiation pneumonitis after concurrent chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55: 110-115, 2003.
- 11) Xu ZY, Liang SX, Zhu L, et al. Prediction of radiation-induced liver disease by Lyman normal-tissue complication probability model in three-dimensional conformal

radiation therapy for primary liver carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65:189-195, 2006.

(弘前大学大学院医学研究科放射線科学講座 阿部由直)