放射線照射後に全身投与された薬物の口腔組織内濃度ならびに 舌乳頭血管系の変化について

浜田 幸人

The experimental study on concentration of drug in the irradiated oral tissue and the effect of irradiation on the vascularity of the tongue papilla

Yukihito HAMADA

Abstract: Osteoradionecrosis is a serious complication occurring after radiotherapy for cancer of the oral cavity. It is often observed after surgical intervention in the irradiation field. For preventing osteoradionecrosis, it thus seems adequate to administer antimicrobial agents before and after tooth extraction. No reports on the concentration of antimicrobial agents in these oral tissues with modified circulation system by irradiation has been yet available. In the present study, 1000 R of 3000 R radiation was given to the right mandible of rabbits and the concentration of DOXY was measured in the right mandibular gland, mandible, tongue margin, mandibular gingiva and plasma 3 days, 1 and 2 weeks, and 1, 3 and 6 months after irradiation. Each sample was taken 2 hours after 10 mg/kg DOXY i.v. injection. For observing fine vessels in 3000 R irradiated group, on the other hand, acrylic resin was infused through the right and left common carotid artery and the right tongue margin was observed by electron scanning microscope.

Experimental results:

- 1) The drug concentration becomes high after 1 and 2 weeks of irradiation followed by decrease to normal level after 1 month. However, it shows an increasing trend again after 3 months. On the other hand, the ratio of tissue drug level to plasma one is normal or slightly low at 3 and 6 months after radiation.
- 2) The tongue papilla capillaries becomes narrow showing a constricted part 1 week after irradiation. No capillary network is however observed after 1 month and only protrusion of short capillaries from the venule is observed.

From these results, the drug concentration in irradiated oral tissues seems to somewhat decrease when an antimicrobial agent is administered after radiotherapy. If the amount of drug is increased and a good pharmacokinetic antimicrobial agent is administered, however, the drug concentration in irradiated oral tissues seems sufficient to prevent clinical infections.

Key words: Irradiation injury, osteoradionecrosis, effect of radiations on capillary

大阪歯科大学口腔外科学教室第2講座
(主任：岡野博郎教授)
The Second Department of Oral and Maxillo-
facial Surgery, Osaka Dental University
(Chief: Prof. Hakuro OKANO)

緒 言

口腔領域における悪性腫瘍に対して、放射線は広く用いられ、良好な成績を上げてきた。しかし反面、根治的効果を期待するあまり高線量となり、皮膚や粘膜潰瘍、骨壊死、唾液腺機能障害、多発性う蝕など局所放射線障

害を引き起こした。そこでこれら障害を予防するために線質および照射方法の改善を行い線量を少なくしている。しかし放射線骨壊死は放射線治療終了後、数年を経て照射野に発現した歯性炎症、あるいは抜歯や腫瘍の再発を疑って行った組織採取等の外科的侵襲がその誘因となり発生するともいわれ¹⁻⁴⁾極めて難治性の疾患である。

Alexander ら⁵⁾はマウス顔面にX線を照射した後の抜歯に際し、その前後にテトラサイクリンを投与することにより、放射線骨壊死の発生頻度を減ずることができると報告している。この放射線骨壊死の原因として、骨細胞や骨芽細胞に対する直接的な障害の他、骨膜や血管系に対する放射線障害が大きな影響をもつといわれている⁶⁻⁸⁾。放射線照射野の血管および血流の変化については microangiography⁹⁻¹⁵⁾、樹脂鋳型標本¹⁶⁻¹⁹⁾、墨汁注入法²⁰⁻²⁴⁾、RI 法²⁵⁻³⁶⁾により基礎的に研究され、血管の変化は著明であるといわれる。しかし、全身的に投与された薬剤が血管に変化を起こした局所にどの程度移行するかということについてはいまだ報告はみられない。そこでX線を照射した家兎を用いて、静脈内に投与した薬剤の口腔組織内濃度を測定するとともにアクリル樹脂鋳型標本を用いて、家兎の舌側縁血管系を走査電子顕微鏡により観察し、照射局所に対する薬物療法について検討を行った。

実験材料および方法

1. 実験動物

実験には 3 kg 前後の雄性家兎110匹を使用し、実験期間中、オリエンタル固形飼料 RC 4 および水道水にて飼育した。

2. X線照射

照射には島津製信愛号を改造した動物実験装置を使用した。照射は右側方1門で、1,000 R 1回照射 (1,000 照射群) および3,000 R 1回照射 (3,000 R 照射群) により行った。なお照射条件は焦点皮膚間距離 41 cm、管電圧 200 kV、管電流 15 mA、フィルター 0.5 mmCu+1.0 mmAl、半価層 1.3 mmCu、線量率 91 R/min とした。線量の測定には Ionex Dose/Doserate meter type 2,500 /3、電離箱容積 0.6 ml (Nuclear Enterprises 社製) を使用した。

耳静脈よりペントバルビタール、25 mg/kg 静注の後、木製テーブルの上に家兎を側臥位に固定し、下顎のみを露出させるように 4 × 7 × 9 cm の三角形の窓を有する鉛製プロテクターを頭部にかぶせ (図1、写真1)、その上にツープス (tubus) を密着させ照射した。

3. 観察方法

1) 肉眼的観察

X線照射後3日、1、2週、1、3、6か月に右頬部、顎下部および口腔内を観察し、また同時に摂食の状

図1 鉛製プロテクターおよび照射野を示す

写真1 照射野確認のためのX線写真

態を確認するとともに体重を測定した。

2) 組織内および血中濃度の測定

X線照射後3日、1、2週、1、3、6か月に抗微生物薬を投与し、各群4～8匹にて実験を行った。

口腔組織内および血中濃度の定量は薄層カッパ法³⁷⁾にて行い、対照には非照射家兎の同部位を用いた。

① 使用薬物

動物への投与には静注用 Vibramycin® (台糖ファイザー社、ドキシサイクリン以下 DOXY と略す) を使用した。また標準液には同社より提供を受けた DOXY 原末を使用した。

② 薬物の投与および材料の採取

耳静脈より DOXY 10 mg/kg を one shot で投与した。投与後2時間に反対側の耳静脈より採血を行い、5℃にて3,000 rpm 5分遠沈し血漿を分離し、これを血中濃度測定材料とした。採血後ペントバルビタールを用いて屠殺し、ただちに右の顎下腺、舌縁、下歯肉および下顎骨を摘出した。各組織を100 ml の生理食塩水にて洗浄後、濾紙で水分を除去し、組織内濃度測定用の検体とした。

図2 ドキシサイクリン標準曲線

血中濃度の時間的推移を検討するため、非照射家兎5匹および3,000R照射後3か月の家兎3匹を用い、静注後5, 10, 15, 30, 45, 60, 90および120分到大腿静脈にあらかじめ挿入したカテーテルより採血を行い、血中濃度の測定を行った。

③ 使用菌および培地

検定菌には *Bacillus Subtilis* PCI 219株を使用した。増菌用の培地にはペプトン10g、肉エキス5g、NaCl 2.5g、寒天15gに精製水を加え1,000mlとし、pHを6.5~6.6に調整したものを使用した。また測定用の培地にはペプトン6g、肉エキス1.5g、酵母エキス3g、寒天15gに精製水を加え1,000mlとし、pHを5.6~5.7に調整したものを使用し、滅菌後芽胞液(約 10^8 spores/ml)を培地5mlに対し0.1ml加え混合した後、9cmペトリシャーレに流し込んだ。この平板培地にペニシリンカップ(長さ10mm、外径8mm、内径6mm、ステンレス製)を3個ずつ垂直に立て測定用の平板培地を作製した。

④ 標準曲線作製

DOXY原末をpH 4.5, 0.1Mリン酸緩衝液(以下PBSと略す)に溶解し、50mcg/mlの溶液とした後、これを0.024mcg/mlまで倍数希釈し、標準液を作製した。

ペニシリンカップに標準液を満たし、ただちに5°Cにて18時間予備拡散の後、37°Cにて24時間培養した。この阻止円の直径を測定し、標準曲線を描いた(図2)。

⑤ 定量法(図3)

先に計量した材料にPBSを顎骨に対しては同量、顎下腺および舌に対しては3倍量、歯肉に対しては9倍量を加え、氷水で冷却しながら乳化した。なお組織の乳化にはPolytron®(Kinematica社製)を使用した。

乳化した組織を5°C、3,000rpm、15分にて遠沈し、この上清を被検液とした。これら被検液および標準液0.78mcg/mlをそれぞれのペニシリンカップに入れ、残りの1個には1.56mcg/mlないし0.39mcg/mlの標

図3 ドキシサイクリン定量法

準液を満たした。これらを5°Cにて18時間、予備拡散の後に37°Cにて24時間培養し、その阻止円の直径を測定し、濃度を定量した。

⑥ 不活性化率測定法

DOXY溶液が組織の乳化物と混合されることによって、どの程度不活性化されるかを検討した。組織内濃度定量の際の操作時間と同様にするため乳化した組織と標準液(1.56mcg/ml)を混和後、2時間室温に放置した後、測定を行った。

実験で対象とした家兎口腔組織の各々に7倍量のPBSを加え乳化した。乳化物および血漿、各々1mlと標準液(1.56mcg/ml)1mlを混和し室温に放置後、遠沈し上清を標準液(0.78mcg/ml)と比較した。なお不活性化率は次の式により求めた。

$$\text{不活性化率} = \left(1 - \frac{\text{乳化組織と混和後のDOXY濃度}}{0.78 \text{ mcg/ml}} \right) \times 100$$

3) アクリル樹脂鋳型走査電子顕微鏡標本(以下鋳型電顕標本と略す)の作製と観察

3,000R照射群、照射後3日、1, 2週、1, 3, 6か月について観察を行った。なお各群は3匹とし、また対照として、非照射家兎4匹を用いた。家兎をペントバルビタールにて静脈麻酔し、左右総動脈を剖出、切断して脱血死させ、谷口、太田らの方法³⁶⁾によりアクリル樹脂注入腐蝕立体標本作製した。なおアクリル樹脂は注入直前に真空ポンプにて気泡を除去したものを使用した。次に鋳型標本の右舌縁を採取し、アンチホルミンにて処理し、水洗、乾燥の後、炭素-金2重蒸着を行い走

査電子顕微鏡（S 430型，日立）にて観察した。

実験結果

1. 肉眼所見

1) 1,000R照射群

① 外顔部所見

照射後2週，右顎下部の毛に艶がなくなるが右頬部の毛および皮膚に変化はない。また以後，外見上の変化はない。

② 口腔内所見

全期間を通じ変化はみられない。

③ 摂食および体重

全期間を通じ摂食も良好で動きも良いが，照射後1か月まで体重の変化はほとんどない。しかしその後体重は急速に増加して6か月には照射前の150%となる（図4）。

2) 3,000R照射群

① 外顔部所見（表1）

毛は照射後3日まで変化なく，1週には毛艶やや悪く，毛ばだつ，脱毛は2週頃より始まるが，1か月までは顎下部の変化が主である。しかし3か月には照射野に一致してほぼ完全に脱毛する（写真2）。この変化は6か月においても同様で毛は再生しない。

照射野の頬部皮膚は照射後3日にごく軽度の発赤がみられる。この変化は顎下部より始まり，しだいに頬部に広がり，その程度も強くなる。2週には糜爛を形成するものもある。1か月では発赤，浮腫はみられなくなるが，一部治癒の遅れるものでは3か月においても小さな痂皮がみられる。

② 口腔内所見（表1）

照射後1週，右側の口腔粘膜，とくに口底に発赤，軽度の浮腫がみられるものもある。2週には全例にこれらの変化がみられ，またその程度も強まり，小さな浅い潰瘍を形成するものもある（写真3）。この粘膜の症状は1か月には消失する。その後変化はみられず，肉眼的には正常と差はない。歯は1か月では変化なく，3か月では上顎前歯の伸び出し，下顎前歯の咬耗がみられる。この変化は経時的に著明となり，6か月では下顎前歯はほとんど咬耗し，また上顎前歯は若しく伸び，遠心に彎曲する（写真4）。

③ 摂食および体重

照射後1週では摂食量の減少がみられるが，2週以後しだいに増加する。しかし正常に比べいぜん少ない。6か月では，前歯の変形のため補食困難も加わり，摂食量は著しく少ない。

体重は1か月より減少し始め3か月には照射前の90%となり，6か月でもこの状態は続く（図4）。

2. 組織内および血中濃度測定

1) 不活性化率

家兎口腔組織乳化物との混和によって起こる DOXY の不活性化率は歯肉10%，血漿11%，舌13%，顎骨19%，顎下腺23%である。

2) 非照射群

DOXY 静注後2時間の組織内濃度は下顎骨 0.06 ± 0.06 mcg/g，下歯肉 9.06 ± 4.84 mcg/g，顎下腺 1.20 ± 0.61 mcg/g，舌 0.97 ± 0.34 mcg/g である（表2）。

また静注後の血中濃度の経時変化は静注後5分では 83 ± 6.24 mcg/ml，10分では 72.75 ± 9.00 mcg/ml，15分では 67.67 ± 11.59 mcg/ml，30分では 42 ± 15.23 mcg/ml，60分では 27.35 ± 8.11 mcg/ml，90分では 14.2 ± 0.62 mcg/ml，120分では 6.8 ± 2.49 mcg/g となる

図4 体重の変化

表 1 3,000照射群, 肉眼所見

		3 日	1 週	2 週	1 か月	3 か月	6 か月
皮膚	発 赤	±	+	++	—	—	—
	浮 腫	±	+	++	—	—	—
	ビラン潰瘍	—	—	ビラン形成	痂皮残るものあり	小さな痂皮が残るものあり	
毛の状態		—	毛艶悪く毛ばだつ	脱毛開始	脱 毛	脱 毛	脱 毛
				顎 下 部		照射野に一致	
口腔粘膜	発 赤		+	++	—	—	—
	浮 腫	—	+	++	—	—	—
	潰 瘍	—	—	+	—	—	—
歯	上顎前歯	—	—	—	—	伸び出し	伸び出し強く側方彎曲
	下顎前歯	—	—	—	—	咬 耗	著しく咬耗

写真 2 照射後 3 か月の頬部
照射野に一致して脱毛がみられる。

(図 5).

3) X線照射群

① 下顎骨

a. 1,000R照射群 (図 6, 表 3)

照射後 3 日では 4 例中 2 例が測定限界以下となり, 残りの 2 例では 0.05 ± 0.03 mcg/ml となる. 1 週では 0.07 ± 0.03 mcg/g, 2 週では 0.07 ± 0.02 mcg/g となり非照射群と差はない. 1 か月では 0.10 ± 0.02 mcg/g と軽度上昇の傾向がみられるが, 有意の差はない. その後, 濃度は低下し, 3 か月では 5 例中 2 例が測定限界以下で, 残る 3 例では 0.05 ± 0.01 mcg/g となり, また 6 か月では 0.03 ± 0.01 mcg/g と非照射群と比べいづれもやや低い, 有意の差はない.

b. 3,000R照射群 (図 6, 表 3)

照射後 3 日では 0.07 ± 0.01 mcg/g で非照射群と比べ

写真 3 照射後 2 週の口腔内
舌下面に潰瘍をみる。

その差はない. 1 週では 0.23 ± 0.18 mcg/g と上昇する傾向がみられるが有意の差はない. 2 週では 0.07 ± 0.03 mcg/g, 1 か月では 0.07 ± 0.02 mcg/g で非照射群との差はなくなる. 3 か月では 0.16 ± 0.12 mcg/g, 6 か月では 0.13 ± 0.06 mcg/g とやや上昇の傾向を示すがいづれも有意の差はない. なお 1 か月では 5 例中 2 例が測定限界以下である.

② 下歯肉

a. 1,000R照射群 (図 7, 表 4)

表 2 非照射群組織内濃度

	下 顎 骨	下 歯 肉	顎 下 腺	舌
組織内濃度	0.06±0.06	9.06±4.84	1.20±0.61	0.97±0.34

静注後 2 時間 (mcg/g)

表 3 下顎骨組織内濃度

	非照射群	照射後 3 日	照射後 1 週	照射後 2 週	照射後 1 か月	照射後 3 か月	照射後 6 か月
1,000R	0.06±0.06 n = 4	0.05±0.03 n = 2	0.07±0.03 n = 5	0.07±0.02 n = 4	0.10±0.02 n = 4	0.05±0.01 n = 3	0.03±0.01 n = 4
3,000R		0.07±0.01 n = 4	0.23±0.18 n = 4	0.07±0.03 n = 4	0.07±0.02 n = 3	0.16±0.12 n = 5	0.13±0.06 n = 7

(mcg/g)

写真 4 照射後 6 か月の前歯

下顎前歯は著しく咬耗（←）するが、上顎前歯は伸び出し遠心に彎曲する。

照射後 3 日では 14.59 ± 3.51 mcg/g、1 週では 19.96 ± 13.66 mcg/g と徐々に上昇するが、非照射群との間に有意の差はない。2 週では 17.14 ± 14.36 mcg/g、1 か月では 10.64 ± 9.17 mcg/g と徐々に低下し非照射群とはほぼ同じ値となる。3 か月では再び 20.22 ± 6.96 mcg/g と上昇し、有意 ($P < 0.05$) の差を認める。6 か月では 20.68 ± 18.46 mcg/g で 3 か月の値とほぼ同じであるが非照射群との間には有意の差はない。

b. 3,000R 照射群 (図 7, 表 4)

照射後 3 日では 18.52 ± 10.70 mcg/g、1 週では 17.07 ± 13.31 mcg/g、2 週では 47.03 ± 32.52 mcg/g と、1 週にやや低下するものの、上昇の傾向がみられる。しかし非照射群と比べ有意 ($P < 0.1$) の差を認めるのは 2 週のみである。1 か月では 18.58 ± 5.08 mcg/g と一時低下するが、非照射群と比べいぜん高く、有意 ($P < 0.05$) の差を認める。3 か月では 40.29 ± 10.78 mcg/g とさらに上昇するが、6 か月では 21.14 ± 12.90 mcg/g とやや低下する。しかしいぜん高い状態を持続するが、

図 5 非照射群

ドキシサイクリン静注後の血中濃度。

有意の差はない。

③ 顎下腺

a. 1,000R 照射群 (図 8, 表 5)

照射後 3 日では 1.40 ± 0.76 mcg/g で非照射群と差はないが、1 週では 2.53 ± 0.59 mcg/g と上昇し有意 ($P < 0.01$) の差となる。2 週においても 2.43 ± 0.59 mcg/g と高い値が持続し、有意 ($P < 0.05$) の差を認める。1 か月にはさらに上昇し 3.87 ± 2.27 mcg/g と最高値を示す。しかし 3 か月では 2.91 ± 1.53 mcg/g とやや低下の傾向を示すが、非照射群と比べいぜん高く有意 ($P < 0.05$) の差を認める。この値も 6 か月ではさらに低下し、 1.17 ± 0.30 mcg/g となり、非照射群との間に有意の差はなくなる。

b. 3,000R 照射群 (図 8, 表 5)

照射後 3 日では 2.65 ± 1.37 mcg/g と上昇し、有意 ($P < 0.1$) の差となるが、1 週では 2.49 ± 0.59 mcg/g

図 6 下顎骨組織内濃度

図 7 下歯肉組織内濃度

表 4 下歯肉組織内濃度

	非照射群	照射後 3 日	照射後 1 週	照射後 2 週	照射後 1 か月	照射後 3 か月	照射後 6 か月
1,000R	9.06 ± 4.84 n = 4	14.59 ± 3.51 n = 4	19.96 ± 13.66 n = 4	17.14 ± 14.36 n = 4	10.64 ± 9.17 n = 4	20.22 ± 6.96 n = 4	20.68 ± 18.46 n = 4
3,000R		18.52 ± 10.70 n = 5	17.07 ± 13.31 n = 3	47.03 ± 32.52 n = 5	18.58 ± 5.08 n = 4	40.29 ± 10.78 n = 5	21.14 ± 12.90 n = 6

(mcg/g)

図 8 顎下腺組織内濃度

表 5 顎下腺組織内濃度

	非照射後	照射後3日	照射後1週	照射後2週	照射後1か月	照射後3か月	照射後6か月
1,000R	1.20±0.61 n=5	1.40±0.76 n=3	2.53±0.59 n=5	2.43±0.59 n=4	3.87±2.27 n=3	2.91±1.53 n=5	1.17±0.30 n=4
3,000R		2.65±1.37 n=5	2.49±0.59 n=5	4.91±3.18 n=5	4.52±2.18 n=5	7.19±1.12 n=4	7.87±4.10 n=8

(mcg/g)

とやや低下する。しかし2週では再び 4.91 ± 3.18 mcg/g と著明に上昇するが、1か月では 4.52 ± 2.18 mcg/g となる。この値もさらに上昇し、3か月では 7.19 ± 1.12 mcg/g、6か月では 7.87 ± 4.10 mcg/g となる。これらのいずれの時期においても、非照射群と比べ高く、有意 ($P < 0.05, 0.01$) の差を認める。

④ 舌

a. 1,000R照射群 (図9, 表6)

照射後3日では 1.91 ± 0.06 mcg/g、1週では 3.10 ± 0.60 mcg/g と上昇し、もっとも高い値となる。しかし以後、低下し2週では 2.46 ± 1.31 mcg/g となるが、いずれも非照射群と比べ高く、有意 ($P < 0.1, 0.01$) の差となる。その後低下の傾向を示し、1か月では $1.47 \pm$

0.45 mcg/g、3か月では 1.53 ± 0.64 mcg/g となり、6か月では 2.65 ± 1.84 mcg/g と再度上昇の傾向を示す。しかし非照射群と比べいずれも有意の差はない。

b. 3000R照射群 (図9, 表6)

照射後3日では 1.90 ± 0.67 mcg/g、1週では 2.61 ± 0.86 mcg/g、2週では 4.42 ± 3.42 mcg/g と上昇するが1か月では 2.20 ± 0.68 mcg/g と低下する。しかし3か月では 5.28 ± 1.78 mcg/g、と再び上昇し、6か月では 4.87 ± 2.27 mcg/g となり、いずれも非照射群と比べ有意 ($P < 0.1 \sim 0.01$) の差となる。

⑤ 血中濃度

a. 血中濃度 (120分値)

i. 1,000R照射群 (図10, 表7)

図 9 舌組織内濃度

表 6 舌組織内濃度

	非照射群	照射後3日	照射後1週	照射後2週	照射後1か月	照射後3か月	照射後6か月
1,000R	0.97±0.34 n = 4	1.91±0.06 n = 3	3.10±0.60 n = 4	2.46±0.31 n = 5	1.47±0.45 n = 4	1.53±0.64 n = 4	2.65±1.84 n = 5
3,000R		1.90±0.67 n = 5	2.61±0.86 n = 4	4.42±3.42 n = 5	2.20±0.68 n = 4	5.28±1.78 n = 5	4.87±2.27 n = 8

(mcg/g)

照射後3日では4.90±2.92 mcg/ml, 1週では4.79±2.02 mcg/ml, 2週では4.83±1.98 mcg/ml とやや低下するが, 1か月では8.63±2.20 mcg/ml と上昇する。しかしいずれも非照射群と比べ有意の差はない。3か月には上昇し17.68±6.32 mcg/ml となる。しかし6か月は13.25±3.81 mcg/ml とややその濃度は低下するが3か月と同様, 非照射群と比べ有意 (P<0.01) の差を認める。

ii. 3,000R照射群 (図10, 表7)

照射後3日では5.84±3.29 mcg/ml, 1週では6.07±4.90 mcg/ml, 2週では10.82±9.20 mcg/ml と上昇し, 1か月では6.73±1.00 mcg/ml とやや低下するが, いずれも非照射群と比べ有意の差はない。3か月には再度上昇し21.3±8.14 mcg/ml となり, 非照射群と比べ有意 (P<0.01) の差を認める。しかし6か月には13.84±6.22 mcg/ml とやや低下するが非照射群と比べなお

高く, 有意 (P<0.05) の差を認める。

b. 3,000R照射群の静注後の経時的变化 (図11)

照射後3か月の家兎3匹を用いて, 静注後の血中濃度を経時的に測定し平均値を求めた結果, 静注後5分では129 mcg/ml ともっとも高く, その後徐々に低下し10分では103 mcg/ml, 15分では94 mcg/ml, 30分では69 mcg/ml, 45分では69.5 mcg/ml, 60分では35.8 mcg/ml, 90分では41.4 mcg/ml, 120分では31 mcg/ml となる。

3. 鋳型電顕標本の観察

1) 非照射群

舌縁表面の血管系は舌背動脈網とこれから各乳頭内に出入りする細動脈枝および毛細血管から構成されている。舌乳頭の血管系の外形は乳頭の外形に準じ, 規則正しく密に存在している (写真5)。舌背動脈網を構成する細動脈 (太さ17~27 μ 平均22 μ) より分枝する細動

図 10 照射群血中濃度 (120分値)

表 7 血中濃度120分値

	非照射群	照射後3日	照射後1週	照射後2週	照射後1か月	照射後3か月	照射後6か月
1,000R	6.8±2.49 n=4	4.90±2.92 n=4	4.79±2.02 n=4	4.83±1.98 n=4	8.63±2.20 n=3	17.68±6.32 n=5	13.25±3.81 n=5
3,000R		5.84±3.29 n=4	6.07±4.90 n=5	10.82±9.20 n=4	6.73±1.00 n=5	2.13±8.14 n=5	13.84±6.22 n=5

(mcg/ml)

図 11 3,000R照射群血中濃度

写真 5 非照射群舌側縁表面
舌乳頭血管系は規則的に密に配列する。

写真 6 非照射群

舌乳頭の細動脈枝(←)と細静脈枝(→)はともに蛇行し、その表面には細かな皺がみられる。

写真 8 照射後 3 日

舌乳頭に入る細動脈枝(↖)はほぼ直線的に走り、乳頭頂に向かう。

写真 7 照射後 3 日

舌乳頭の間隙はやや広がるがその配列は規則正しい。

写真 9 照射後 3 日

毛細血管の表面は滑沢で所々に膨らみがみられる。

脈枝(太さ $13\sim 17\mu$ 平均 16μ)は乳頭基部より舌乳頭内に入り、蛇行しながら舌乳頭頂に向かう。その間太さの変化は少なく、基部に近い所ではその表面に輪状のこまやかな皺が認められる。乳頭頂に達すると、毛細血管(太さ $10\sim 14\mu$ 、平均 12μ)に分かれ、その各々は吻合し、血管網を構成する。毛細血管には細かな輪状の皺がみられ、蛇行しながら乳頭基部に向かい細静脈枝(太さ $24\sim 33\mu$ 平均 30μ)に集まる(写真6)。細静脈枝は軽度蛇行しながら舌乳頭基部に向かい舌背部細静脈に注ぎ、その表面には細かな皺がみられる。

2) 照射後 3 日

舌乳頭の血管はややその数を減じ、乳頭の間隙は広がるがその配列は規則正しい(写真7)。舌縁表面では太さ $20\sim 24\mu$ 、平均 21μ の細動脈、および太さ $32\sim 36\mu$ 、平均 33μ の細静脈が網目を形成する。この動脈網より派出する細動脈枝(太さ $12\sim 15\mu$ 、平均 13μ)は表面滑沢でほぼ直接的に舌乳頭頂に向かうが、その間、太さ

に変化は少ない。頂部で分枝する毛細血管(太さ $7\sim 11\mu$ 、平均 9μ)は数を減じ、表面は滑沢で蛇行も少なくなるが、屈曲部ではその凸側に膨らみがみられる。細静脈枝(太さ $27\sim 34\mu$ 、平均 31μ)は表面滑沢で所々に膨らみがみられる(写真8, 9)。

3) 照射後 1 週

舌乳頭の血管はその数を減じ、乳頭は先ほそりとなり、間隙は広がるが配列は規則的である(写真10)。舌縁表面では太さ $18\sim 21\mu$ 、平均 18μ の細動脈および太さ $18\sim 43\mu$ 、平均 33μ の細静脈が網目を形成する。舌背部動脈網より乳頭に分枝する細動脈枝(太さ $11\sim 15\mu$ 平均

写真 10 照射1週後

舌乳頭の血管系は先細りとなり、その間隙は広がるが、配列は規則的である。

写真 12 照射後1週

毛細血管は数を減じ所々にくびれを生じ先端が盲端に終わる。

写真11 照射後1週

細動脈枝(↘)は表面滑沢で直線の走行を示すが細静脈枝(→)にはくびれがみられる。

写真 13 照射後2週

毛細血管は数を減じ、2ないし3個のループになる。

13 μ)は表面滑沢で直接的走行を示す。毛細血管(太さ10~12 μ , 平均11 μ)は盲端となって終わるものが多く、その数を減じる。残るものは表面滑沢で伸展し、所により屈曲やくびれがみられる。細動脈枝(太さ23~42 μ , 平均30 μ)は表面滑沢で所々にくびれがみられる(写真11, 12)。

4) 照射後2週

舌乳頭の血管はさらに数を減じ乳頭頂で2~3個のループを作り、各乳頭の間隙は広くなるがその配列はほぼ

規則的である(写真13)。舌縁表面では太さ13~20 μ , 平均17 μ の細動脈および太さ18~66 μ , 平均35 μ の細静脈は各々の網目を形成する。乳頭に分枝する細動脈枝(太さ11~18 μ , 平均14 μ)には軽度の蛇行がみられ、また所々にくびれや膨らみがみられる。毛細血管(太さ7~14 μ , 平均11 μ)はその数を減じ、ゆるやかに蛇行し、膨らみやくびれがみられ、単純なループを作り、細静脈枝に注ぐ。細静脈枝(太さ18~66 μ , 平均35 μ)の表面には凹凸やくびれがみられる(写真14)。

写真 14 照射後 2 週

毛細血管はゆるやかに蛇行し、膨らみやくびれがみられる。

写真 16 照射後 1 か月

細動脈枝(↓)は盲端に終わる。細静脈枝は(←)数本の短く突出する毛細血管を有する。

写真 15 照射後 1 か月

毛細血管は数を減じ乳頭頂で単一のループを作る。

5) 照射後 1 か月

舌乳頭の血管はその数を減じほとんどのものが盲端に終わるが、乳頭頂で 1～2 個のループを作るものもある(写真15)。舌縁表面は太さ14～28 μ 、平均21 μ の細動脈および太さ39～75 μ 、平均53 μ の細静脈が網状を形成する。乳頭内に入る細動脈枝(太さ11～16 μ 、平均13 μ)は毛細血管を分枝することなく、多くは棍棒状に先端丸く、盲端に終わる。

毛細血管(太さ6～11 μ 、平均9 μ)は著しく蛇行し、先細りないし丸くなり盲端に終わるものがほとんどである。また強いくびれ、連珠状を呈するものもみられる。舌背部静脈網に連なる細静脈枝(太さ25～43 μ 、平均31 μ)は動脈側との連絡はなく、先端丸く盲端に終わ

写真 17 照射後 3 か月

舌乳頭の血管は舌背の動静脈網よりわずかに突出するのみとなる。

る毛細血管を有する(写真16)。

6) 照射後 3 か月

舌乳頭の毛細血管は 1～2 本の棍棒状となり、その高さも減じ、舌背動脈網よりわずかに突出している(写真17)。舌背部の動脈網を構成する細動脈(太さ17～33 μ 、平均22 μ)は表面粗造でいたる所で断裂し、盲端に終わっている。静脈網を構成する細静脈(太さ25～54 μ 、平均35 μ)の表面は比較的滑沢であるが、太さに変化がみられ、所々で先細りとなり盲端に終わる(写真18)。舌乳頭細動脈枝(太さ10～17 μ 、平均14 μ)はごく短く先端は丸く盲端に終わり、表面は著しく粗造である。毛細血管はほとんど消失し、残るものでは太さ5～12 μ 、平均9 μ でほとんどが細静脈に連なる毛細血管でごく短く、先端は丸く盲端に終わる。細静脈枝(太さ25～38 μ 、平均31 μ)は所々に膨らみをもち、表面は滑沢で末梢に向かい急に細くなり、盲端に終わるものが多い。

写真 18 照射後 3 か月

舌背の細動脈は表面粗造で、動脈網はいたる所で断裂している。

写真 20 照射後 6 か月

舌乳頭の毛細血管(・)は細静脈枝より短く突出する。

写真 19 照射後 6 か月

舌乳頭の毛細血管は単純な短い棍棒状の突起となる。

7) 照射後 6 か月

舌乳頭の血管は単純な短い棍棒状の突起としてみられる(写真19)。舌縁表面の細動脈(太さ $13\sim 32\mu$ 、平均 20μ)は断裂、消失し網目は不規則となるが、細静脈(太さ $30\sim 50\mu$ 、平均 42μ)の表面は滑沢で網目が認められる。舌乳頭の細動脈枝(太さ $13\sim 17\mu$ 、平均 14μ)は蛇行し、所々に膨らみを持ち、先端丸く、盲端となって終わっている。毛細血管(太さ $4\sim 13\mu$ 、平均 9μ)は細静脈枝より短かく突出し、先端丸く盲端に終わるのがほとんどである。細静脈(太さ $20\sim 38\mu$ 、平均 27μ)は所々膨らみ、表面は滑沢で短かく突出する毛細血

管を有する(写真20)。

総括および考察

照射野に対する外科的処置は重篤な合併症を起こす危険性をもち、その主な原因は血液供給の不足、線維症、直接的な細胞修復力の低下などといわれている¹⁾。なかでも放射線による血管の障害について、Rohrer ら²⁰⁾はサルの下顎に $^{60}\text{Co}-\gamma$ 線を照射し、下歯槽動脈の管腔の狭窄および閉塞を観察し、また佐藤¹¹⁾は家兎の下顎に $^{60}\text{Co}-\gamma$ 線を照射し、血管障害が組織への栄養供給を減少させ、放射線骨壊死と密接な関係にあると述べている。一方臨床においても、水野⁷⁾は口腔癌に対する放射線治療後の下顎摘出標本を調べ、下歯槽動脈の内膜肥厚、内腔の閉塞を観察し、また Hayward⁴⁰⁾は中毒性甲状腺腫に対する放射線治療後に頸動脈が狭窄したことを報告している。

照射野に対して行われる薬物療法において、これら血管障害が薬剤の組織への移行に大きく影響すると思われる。本実験では組織内濃度を測定するとともに血管の形態学的変化を検討する目的でアクリル樹脂鋳型標本作製し、家兎の舌側縁血管系を走査電子顕微鏡により観察した。この鋳型走査電子顕微鏡法は微細血管の分布、走行を明瞭に観察できる方法として現在 microangiography などとともに用いられている^{16,17,41-44)}。また都築ら⁴⁵⁾は血管鋳型標本を用いて管径の計測を行い、毛細血管顕微鏡法、透過型電子顕微鏡法や血管内墨汁注入法による管径の計測とはほぼ近似の値を示し、血管計測に有効な手段であると述べている。そこで本実験において微

細な血管の変化を観察する目的で本法を用いた。

1. 肉眼所見

1,000R 照射群では、照射後の摂食は安定し、体重は照射後6か月で照射前の1.5倍となる。3,000R照射群では体重は1か月より減少し始め、3か月では照射前の0.9倍となり、6か月でもこの状態が続く。オリエンタル固型飼料で飼育した時の体重の増加は3kg前後の白色在来種を40×50×50cmの飼育箱、1匹飼いの場合、5週後には3.5kg、10週後には3.7kg、15週後には3.9kgとなると表示されている。本実験の3,000R照射群の発育不良は照射後の摂食量の減少によるものであるが、照射後3か月頃より始まる上顎前歯の伸び出しによる補食困難も大きな原因と考えられる。

照射野の皮膚は1,000R照射群において肉眼的変化に乏しいが、3,000R照射群では照射後3日にごく軽度の発赤、腫脹がみられ、2週には顎下部で脱毛が始まる。2か月には脱毛は照射野に一致するが6か月においても毛の再生はみられない。梅崎⁴³⁾は⁶⁰Co-γ線を家兎下顎部に5,000R外照射し、その結果3～5週頃より脱毛が始まり、その範囲は次第に拡大し、照射野に一致する。また12か月経過しても毛の再生はみられなかったと述べている。上田⁴⁷⁾は37kV X線をマウス背部に外照射し、その結果、3,000radでは1週に発赤および強度の浮腫を認め、2週に皮膚反応はもっと強く、糜爛を形成し、8週にはほぼ表皮は再生するが、高度の表皮萎縮、禿状態を残したと述べている。これらを本実験の結果と比べると、肉眼所見や症状発現の時間に差がみられる。これは照射方法ならびに線量の違いにより生じたものと思われる。

照射野に相当する口腔粘膜は1,000R照射群において肉眼的変化はないが、3,000R照射群では、照射後2週に浮腫、発赤がみられ、一部には潰瘍を形成するものもある。しかしこれらの変化は1か月には消失する。歯は照射後1か月まで変化なく、3,000R照射後3か月に上顎前歯の伸び出し、下顎前歯の咬耗がみられ、時間の経過とともに著明となる。大竹⁴⁸⁾は家兎に170kV、X線を2,000R外照射し、その結果家兎象牙芽細胞のX線感受性は高く、とくに根端発育部にあるものおよび上皮鞘に接する歯乳頭細胞は極めて早期に障害を現し、正常な象牙質の形成は行われず、根端部では固有の象牙質は全くみられないと述べ、本実験の結果とはほぼ一致する。

2. 組織内濃度の定量ならびに鋳型電顕標本の観察

静脈内に投与された薬剤の組織内移行は能動輸送によることは少なく、一般に単純拡散によって行われており、 $dn/dt = A \cdot D \cdot dc/dx$ (dn/dt : 単位時間に血流を離れる物質質量、 A : 血管に接する面積、 D : 物質の拡散常数、 dc/dx : 血管内外の濃度差) で表される Fick の法則に従うと説明され、血管密度および血流量に大きく左右される⁴⁹⁾。本実験に使用した DOXY は分子量

512.94と比較的小さく、脂溶性に富み生体膜透過は比較的容易な抗微生物薬である^{50,51)}。本実験では静注後2時間の本薬物の口腔組織内濃度を薄層カップ法により測定した。テトラサイクリンの定量には理化学的性質を利用した定量法その他、抗菌力を利用した希釈法、比濁法および拡散法などがある。抗菌力を利用した生物学的定量法は薬物の抗菌活性を直接知るという利点があるので、本実験では薄層カップ法を用い実験を行った。

1) DOXY の不活性化

抗微生物薬は一般に蛋白質および金属イオン等により不活性化されるといわれる。生物学的定量法では抗菌活性により定量するため DOXY が家兎口腔組織乳化物によりどの程度不活性化されるか検討する必要がある。本実験では組織乳化物とその薬物との *in vitro* での接触によって測定する方法により、室温に2時間放置した検体を測定した。その結果、顎下腺の不活性化率は23%と最も高く、次いで顎骨は19%、舌は13%、血漿は11%、歯肉は10%となった。北本⁵²⁾はマウス肝乳化物と本剤とを混合し、力価の変動を3時間まで測定した結果、30分後には56～34%とかなり低下するが以後回復し、1時間後42～27%、3時間後30～10%となる。また0.5～1.0% CaCl₂ 溶液との接触1時間後では40～20%の不活性化を認めたが、他のテトラサイクリン系剤と比較するとかなり弱かったと述べている。本実験結果よりみても、口腔組織内濃度は十分な回収率があり、とくに下顎骨の低濃度の結果においても、不活性化の影響は少ないものと思われる。

2) 非照射群組織内濃度

静注後2時間の下顎骨の組織内濃度は 0.06 ± 0.06 mcg/g、下歯肉は 9.06 ± 4.84 mcg/g、顎下腺は 1.20 ± 0.61 mcg/g、舌は 0.97 ± 0.34 mcg/g となり、下歯肉が最も高く、次いで顎下腺と舌が同程度であり、下顎骨が最も低い値を示した。この傾向は他の薬物の組織内濃度にもみられる。小川⁵³⁾はマウスに DOXY 20 mg/kg 筋注し、ほとんどの臓器は筋注後2時間に最高値を示し、その濃度は肺臓>脾臓>心臓>舌>下顎骨>大脳の順となり舌は 8.7 mcg/g、下顎骨は 7.7 mcg/g であったと述べ、また近藤⁵⁴⁾は家兎に DOXY 10 mg/kg 静注し骨髓血の濃度を測定した結果、3時間後に最高値を示し、21.1～15.3 mcg/g となったと述べている。これら骨中の濃度は本実験の結果と比べ著しく高い値を示しているが、本実験では下顎骨全体を検体としたため大量の骨皮質を含み、単位組織あたりの DOXY 濃度の低下を来したものと思われる。

3) 照射後1か月までの早期の変化

3,000R照射群歯肉、顎下腺および舌の濃度は3日にわずかな、そして2週に大きな2峰性の変化を示す。これに対して下顎骨の濃度は1週のみ高い値を示すが非照射群と比べ有意の差はない。また照射後1か月でも各組

図 12 組織内濃度

織の濃度は非照射群と比べやや高い値を示す。一方 1,000R 照射群歯肉および舌の濃度は照射後 3 日、1 週と上昇するが以後低下して、1 つの山を形成する。しかし顎下腺では照射後 3 日より、1、2 週、1 か月と上昇するが、下顎の濃度は非照射群と比べ有意の変動とはいえない、またいずれの組織においても、1 か月までの 1,000R 照射群の変動は 3,000R 照射群の変動と比べ小さい (図 12)。

鋳型電顕標本において舌縁乳頭の細動脈枝は 3 日にその太さを減じ、直線的に走りそれから分岐する毛細血管の数も減じる。2 週には蛇行やくびれがみられ、分岐の数はさらに少なくなり、1 か月にはほとんどのものが毛細血管に分岐することなく棍棒状に終わる。一方毛細血管は 1 および 2 週にその数を減じ、またやや細くなり、蛇行や強いくびれがみられ、1 か月には静脈側より短く突出する。舌乳頭の細静脈枝は 3 日でややその太さを増すが、2 週にはくびれがみられる。1 か月にはそのほとんどの先端は急に細くなり毛細血管を突出し、盲端に終わる。

毛細血管は放射線感受性の高い組織であるといわれ¹¹⁾、²⁰⁾ Egawa ら¹⁷⁾は小腸に $^{60}\text{Co-}\gamma$ 線を 3,000R 照射し 3 日後に毛細血管の拡張を観察するとともに、腸絨毛先端部での部分的破壊を報告している。また肺臓、腎臓、小腸、肝臓における毛細血管は照射後 3 時間の早期に拡張と部分的狭窄を認め、照射後 1、3 日と拡張性変化は著明となり、血管の走行異常ならびに透過性の亢進が持続するといわれている²³⁾。一方、小林¹⁹⁾は $^{60}\text{Co-}\gamma$ 線を 1 回 300 rad 週 2 回分割照射を行い、3,000 rad で歯肉の血管は細小化し、蛇行が著明であり、歯肉毛細血管係蹄

においても数の減少、細小化がみられたと述べている。このように血管の変化についての報告には差がみられる。Egawa ら¹⁷⁾は $^{60}\text{Co-}\gamma$ 線を 5 Gy, 10 Gy, 30 Gy, 外照射し、マウスの小腸、胃、肝臓、脾臓の表面血管系を走査電顕法により調べた結果、毛細血管の変化は臓器によって異なった変化を示し、これは血管に対する直接的な障害の他、周囲組織の傷害による 2 次的なものであると述べている。また血管内径は照射により、内皮細胞の厚みを増してせめられるが、照射の影響が続くと拡張するといわれる²⁰⁾。河村ら²⁰⁾は照射後の肺動脈系にみられる変化を ^{51}Cr 赤血球標識法による血管内腔容積を指標とし定量的に検討した結果、照射後 1～2 日に照射前の 170% と増加し、2 週後においてもなお 140% であるが、1 か月後には照射前の 90% に減少すると述べている。一方 Hopewell ら²¹⁾は 250 kV, X 線でハムスター cheek pouch を 2,000 および 3,000 rad 照射し血流量を計測し、2 週までの早期の反応として、血流量および血液量が上昇したことを報告し、また Song ら²²⁾は β 線によってモルモット側腹を 3,000 red 照射し、血管の透過性の亢進は血流量の増加もさることながらヒスタミン、セロトニンやブラディキニンなどの物質によって起こる 2 次的なものであろうと述べ、血管に対する直接的な作用も無視できないと説明している。本実験による鋳型電顕標本の観察により 1～2 週に毛細血管の数が減少するものの、文献的にも血流量の増加や透過性の亢進がみられることより、薬物の組織内濃度が上昇することは容易に理解できる。一般に炎症局所の透過性は始め小さな後に大きな 2 相性の亢進を示し、またこの現象は動物および刺激の違いによって時間的な差があるといわれ²⁰⁾、放射線による透過性の研究においても観察されている²³⁾。本実験における 3,000R 照射群にみられた 2 峰性の変化もこれら透過性の変化のためと推測される。

4) 照射後 1 か月以降の変化

1,000R および 3,000R 照射群の下歯肉と舌ならびに 3,000R 照射群の顎下腺と下顎骨は照射後 1 か月以降、上昇の傾向を示し、3,000R 照射後 6 か月の歯肉は 21.14 ± 12.90 mcg/g、顎下腺は 7.87 ± 4.10 mcg/g、下顎骨は 0.13 ± 0.06 mcg/g、舌は 4.87 ± 2.27 mcg/g となり、非照射群の 1.5～7 倍の濃度となる。一方 1,000R 照射後 6 か月の下歯肉は 20.7 ± 18.5 mcg/g、舌は 2.65 ± 1.84 mcg/g となり、非照射群の 1.5～7 倍の濃度となるが、顎下腺は 1.17 ± 0.30 mcg/g、下顎骨は 0.03 ± 0.01 mcg/g となり、非照射群と同等ないし半量となる。

鋳型電顕標本の観察において、照射後 1 か月で毛細血管はその数を減じ乳頭頂で 1～2 のループを作るのみで盲端に終わるものがほとんどであり、また 3 および 6 か月では毛細血管は静脈側より短く突出し、盲端に終わるのみで、その太さも細いものとなる。上田¹⁷⁾は 3,000rad 照射後 8 週に細動脈の狭小化、hypovascular area (血

図 13 血中濃度比

管の乏しい部分)の出現を認め、この出現頻度は線量の多い方が高いと述べ、また12週にはこの hypovascular area が照射野全域におよぶのを観察している。Young³⁰⁾はブタの皮膚に 250 kV, X線 2,130 rad を外照射し血流を測定した結果、12週にもっとも著明な血流減少がみられ、その後徐々に改善するが18か月経過してもなお減少した状態であると述べている。真野³¹⁾は 6 MeV, X線にてラット片側肺を 3,000 rad 照射し、肺血管腔容積は照射後1か月および3か月に著明に減少すると述べ、臨床においても、乳癌術後に 4,000~5,000 rad 外照射された患者の局所肺動脈血流量は照射後4~10か月に半減すると述べている³²⁾。以上のように後発性的変化として、血流量、血管密度の低下を報告したものが多く、本実験における照射後1か月以降の組織内濃度の上昇はこれら結果と矛盾する。X線照射における静注後120分の血中濃度の変化をみると、照射後1か月より濃度の上昇の傾向がみられ、3~6か月には非照射群の約3倍の濃度を示している。そこで組織内濃度と血中濃度との比(以下、血中濃度比と略す)を調べると、照射後6か月において、1,000R、3,000R照射群下顎骨と下歯肉および1,000R照射群顎下腺と舌は非照射群と比べ同程度ないし低い値を示すが、3,000R照射群の顎下腺および舌は非照射群と比べ高い値を示す(図13)。このように組織内濃度は照射後1か月以降に上昇するが血中濃度との比をとり比較するとほとんどのものが同程度、ないしやや低い値を示すことより、血中濃度の上昇が組織内濃度の上昇に大きく関与したものであると思われる。また中村

ら³³⁾は Buerger 病(閉塞性血栓性血管炎)の下腿下部壊死症例の切断時に DOXY の定量を行い、本薬物の組織移行性の高さを報告している。本実験においても毛細血管の破壊が著しいにもかかわらず、非照射群と比べ同程度ないしやや低い血中濃度比が得られたのは本薬物の組織移行性の高さもその一因と考えられる。臨床において、放射線治療後に化学療法が行われた時、家兎でみられたような血中濃度の上昇がないと考えられるので、投与された薬物の組織内濃度は照射前と比べ、やや低下することになる。そこで、薬物の選択ならびに投与量を増加することにより、臨床に十分な局所濃度を得ることができるとと思われる。

5) 血中濃度の上昇

3,000R照射後3か月の家兎に投与された DOXY の静注後の経時的变化をみると、非照射群と同様、静注後5分でもっとも高く、非照射群の1.6倍で 12.9 mcg/ml となり、またその消失時間にも大幅な遅れはみられない。本実験結果は深谷ら³⁴⁾が人に DOXY 200, 100, 60, 40および 20 mg を one shot 静注した後の血中濃度の変化と類似し、また本薬物の血中濃度は明らかな dose respons の傾向を示すといわれることより、血中濃度の上昇は排泄障害等による蓄積のためではなく、結果的に大量投与された状態と考えられる。血中濃度を変動させる因子として循環血液量、血漿蛋白量、血球数、排泄障害などが挙げられる。照射後1か月より3,000R照射群に摂食量および体重に著明な減少がみられたことよりみても家兎に対して行われた下顎相当部の外照射は摂食困難による栄養障害の影響も大きかったと思われ、循環血液量、血漿蛋白量、血球数の減少が大きく関与したものと推察される。しかしながら外見上まったく変化を認めない1,000R照射群においても照射後1か月以降に血中濃度の上昇がみられたことよりその原因についてなお疑問が残る。

結 語

家兎に1,000R照射ならびに3,000R照射を行い、その後、3日、1、2週、1、3、6か月に DOXY を経静脈的に投与し、2時間後下顎骨、下歯肉、顎下腺、舌の組織内濃度および血中濃度を測定するとともに左右総頸動脈よりアクリル樹脂を注入し、右舌側乳頭血管系を観察した結果、以下の結論を得た。

1. 1000R照射群では照射後2週に顎下部の毛に艶がなくなる以外、肉眼的変化は認められない。

2. 3,000R照射群では、皮膚反応は照射後2週にもっとも強くまたこの時期より脱毛もみられる。その後皮膚反応は消失するが照射後6か月においても毛の再生はみられない。

3. 体重は照射後1か月まで変化しない。その後1,000

R照射群では増加し、6か月には照射前の1.5倍になるが、3,000R照射群では減少し、6か月には照射前の0.9倍となる。

4. 非照射群に DOXY 10 mg/kg 静注後2時間の組織内濃度は下顎骨がもっとも低く、 0.06 ± 0.06 mcg/g となり、次いで顎下腺 1.20 ± 0.61 mcg/g、舌 0.97 ± 0.34 mcg/g となり、下歯肉がもっとも高く、 9.06 ± 4.84 mcg/g となる。またこの時の血中濃度は 6.8 ± 2.49 mcg/g となる。

5. 照射群の組織内濃度

1) 照射後1か月までの変化

1,000R照射群では1週に下歯肉、舌の濃度は上昇し、1か月には低下する。3,000R照射群では3日および2週に高い2峰性の濃度上昇を示す。

なおこれら濃度は3,000R照射群の方が高い傾向にある。下顎骨は1,000R、3,000R照射群のいずれにおいても有意の差はない。

2) 照射後1か月以降の変化

1,000R、3,000R照射群の下歯肉、舌、3,000R照射群の顎下腺、下顎骨で上昇の傾向がみられ、平均値では非照射群の2.1~6.4倍となる。一方1,000R照射群の顎下腺、下顎骨では減少の傾向にあり、平均値では非照射群とほぼ同じないし0.5倍となる。

6. 血中濃度(120分値)は1,000R、3,000R照射群のいずれも1か月より上昇の傾向がみられ、6か月には非照射群の約2倍となる。

7. 鋳型電顕標本において舌乳頭の細動脈枝は照射後3日に太さを減じ、1か月にはほとんどのものが盲端に終わる。舌乳頭の毛細血管は3日にやや細くなり、1週にはくびれを生じ、数も減少する。1か月には毛細血管網をほとんど認めない。舌乳頭の細静脈枝は太さに変化なく1か月には先端丸く盲端に終わる毛細血管を有する。

8. 照射後1か月までの組織内濃度の上昇は照射による局所血流量の増加、血管透過性の亢進等によると思われる。1か月以降の組織内濃度の上昇は血中濃度比が非照射群と同等ないしやや低い値を示したことより、血中濃度が上昇した結果起こったものと推察される。

9. 以上の結果より、放射線治療終了後に化学療法を行うにあたって、局所組織内濃度はいくぶん低下すると思われるが、組織移行性の良好な薬物の使用ならびに投与量の増加等により臨床的に有効な組織内濃度が得られるものと思われる。

この論文要旨は第27回日本口腔外科学会総会(昭和57年9月30日、大阪)および第317回大阪歯科学会例会(昭和58年7月9日、大阪)において発表した。なお本研究は昭和57年度文部省科学研究費補助金(一般研究C、57570732)によった。

なお稿を終るにあたり、終始ご指導とご校閲を頂きました岡野博郎教授に感謝致しますとともに多大のご意をいただきました神戸中央市民病院歯科医長田中義弘博士ならびにご協力いただきました本学口腔外科学教室第2講座および歯科放射線学教室、教室員各位に謝意申し述べます。

引用文献

- 1) Robinson, D.W.: Surgical problems in the excision and repair of radiated tissue. *Plast & Reconstr Surg* 55: 41-48 1975.
- 2) Carl, W.: Oral surgery and radiation therapy. *Quintessence international* 7: 9-14 1975.
- 3) 藤下昌己: 放射線治療による顎骨障害に関する研究. *歯放* 20: 237-261 1980.
- 4) Murray, C.G., Daly, T.E., et al.: The relationship between dental disease and radiation necrosis of the mandible. *Oral Surg* 49: 99-104 1980.
- 5) Alexander, R., Elzay, R.P., et al.: Tetracyclines for controlling osteoradionecrosis in rat mandibles. *J Oral Surg* 25: 503-509 1967.
- 6) Gowgiel, J.M.: Experimental radio-osteonecrosis of the jaws. *J D Res* 39: 176-197 1960.
- 7) 水野明夫: 放射線照射の下顎骨への影響(放射線骨障害)に関する研究. *口病誌* 39: 489-517 1972.
- 8) 奥山武雄, 国光隆史, 他: 口腔癌の放射線治療に伴う骨障害. *日医放誌* 33: 110-120 1973.
- 9) Scanlon, G.T.: Vascular alteration in the irradiated rabbit kidney. *Radiology* 94: 401-406 1970.
- 10) 森 良一: 放射線照射による家兎下顎骨髄の血管変化に関する研究. *金沢医理学叢書* 89: 51-69 1971.
- 11) 佐藤 功: 下顎骨における放射線骨障害の実験的研究. *歯学* 58: 858-888 1971.
- 12) 天野 修: 放射線照射による家兎咬筋の血管変化に関する研究. *歯学* 60: 139-148 1972.
- 13) 柏木善平: 放射線照射による家兎顎下腺の血管変化に関する研究. *金沢医理学叢書* 93: 1-18 1973.
- 14) 生駒文俊: 放射線照射後の家兎歯根膜の微細血管の変化に関する研究. *歯学* 61: 323-340 1973.
- 15) 金子俊成雄: X線の毛細血管に及ぼす影響について. *日医放誌* 36: 425-432 1976.
- 16) 柄川 順, 石岡邦明: 鋳型法による毛細血管の照射の影響の観察. *癌の臨床* 21: 486-492 1975.
- 17) Egawa, J. and Ishioka, K.: Radiation effects on the fine blood vessels in abdominal organs of mice. *Acta Radiologica Oncologica* 17:

- 414-422 1978.
- 18) 石田元久：放射線照射による下顎骨および歯の血管像変化に関する実験的研究。岡山医会誌 91: 1591-1647 1979.
- 19) 小林清司：放射線照射による歯肉血管像の変化に関する実験的研究。日口科誌 29: 292-309 1980.
- 20) 藤原寿則：正常組織に対する放射線の作用；3. 肝毛細血管に対する作用。日医放誌 29: 553-557 1969.
- 21) 真野博文：正常組織に対する放射線の作用。肺微小血管系に対する照射の効果。四国医誌 27: 305-312 1971.
- 22) 麻植淳治：正常組織に対する放射線の作用；肝微小血管系に対する照射効果。日医放誌 36: 342-350 1976.
- 23) 河村文夫，藤原寿則，他：照射による微小循環系の障害。細胞 7: 548-558 1975.
- 24) Reinhold, H.S. and Hopewell, J.W.: Late changes in the architecture of blood vessels of the rat brain after irradiation. Br J Radiol 53: 693-696 1980.
- 25) Mount, D. and Bruce, W.R.: Local plasma volume and vascular permeability of rabbit skin after irradiation. Rad Research 23: 430-445 1964.
- 26) Song, C.W., Anderson, R.S., et al.: Early effect of beta irradiation on dermal vascular permeability to plasma proteins. Rad Research 27: 604-614 1966.
- 27) Moustafa, H.F. and Hopewell, J.W.: Blood flow clearance changes in pig skin after single doses of X rays. Br J Radiol 52: 138-144 1979.
- 28) Keyeux, A., Dunjic, A., et al.: Late functional and circulatory changes in rats after local irradiation. Int J Radiat Biol 20: 7-25 1971.
- 29) Fajardo, L.F. and Stewart, J.R.: Capillary injury preceding radiation-induced myocardial fibrosis. Radiology 101: 429-433 1971.
- 30) 河村文夫，藤原寿則，他：肺血管系に対する放射線の影響。日医放誌 33: 412-417 1973.
- 31) Hopewell, J.W.: Early and late changes the functional vascularity of the hamster cheek pouch after local X-irradiation. Rad Research 63: 157-164 1975.
- 32) 藤原寿則，竹川佳宏，他：正常組織の血管系障害とその軽減。癌の臨床 21: 470-473 1975.
- 33) Young, C.M.A. and Hopewell, J.W.: The measurement of blood flow in pig skin after single or fractionated doses of X-irradiation. 9th Europ. conf. microcirculation, Antwerp 1976, Bibl anat 15: 326-330 (Karger, Basel 1977).
- 34) Wiernik, G. and Patterson, T.J.S.: Blood Flow measurements in irradiated graft and normal skin of patients. 9th Europ. conf. microcirculation, Antwerp 1976. Bibl anat, 15: 331-336 (Karger, Basel 1977).
- 35) Law, M.P., Thomlinson, R.H.: Vascular permeability in the ears of rats after X-irradiation. Br J Radiol 51: 895-904 1978.
- 36) Moustafa, H.F. and Hopewell, J.W.: Late functional changes in the vasculature of the rat brain after local X-irradiation. Br J Radiol 53: 21-25 1980.
- 37) 宮村定男，金沢 裕：薄層カップ法による体液中ペニシリンおよびストレプトマイシンの濃度測定法。Jap J Antibiotics 3: 411-415 1950.
- 38) Taniguchi, Y., Ohta, Y., et al.: New improved method for injection of acrylic resin. Okajimas Fol Anat Jap 24: 259-266 1952.
- 39) Rohrer, M.D., Kim, Y., et al.: The effect of cobalt-60 irradiation on monkey mandibles. Oral Surg 48: 424-440 1979.
- 40) Hayward R.H.: Arteriosclerosis induced by radiation. Surg Clin North Am 52: 359-366 1972.
- 41) Murakami, T., Miyoshi, M., et al.: Glomerular vessels of the rat kidney with special reference to double efferent arterioles. A scanning electron microscope study of corrosion casts. Arch Histol Jap 33: 179-198 1971.
- 42) Murakami, T.: Application of the scanning electron microscope to the study of the fine distribution of the blood vessels. Arch Histol Jap 32: 445-454 1971.
- 43) 村上宅郎：微細血管分布機構研究のための鋳型走査電子顕微鏡法。細胞 7: 11-18 1975.
- 44) 小原一則，小島正嗣：ラット健常皮膚の血管構築—鋳型血管走査電顕の観察—。日形会誌 2: 14-25 1982.
- 45) 都築文男，藤村 郎，他：微小循環系における血管径の測定—観察法による差異の検索—。岩医大歯誌 5: 154-162 1980.
- 46) 梅崎幸男：⁶⁰Co 大量局所照射の成熟家兎下顎におよぼす影響について。九州歯会誌 30: 1093-1127 1977.
- 47) 上田 実：放射線照射母床への皮膚移植に関する実験的研究—放射線照射母床に移植した皮膚への血行再開と至適手術時期の選定について—。日口外誌 27: 1029-1044 1981.
- 48) 大竹正敏：X線照射が歯牙および口腔諸組織に及ぼす影響。日口科誌 7: 74-89 1958.
- 49) 土屋雅春，桐生恭好：微小循環の機能と調節。医学のあゆみ 57: 265-271 1966.
- 50) 栗津莊司：薬の吸収。分布の判断とその方法。薬局 28: 1071-1077 1977.
- 51) 森脇千秋：生体膜物質透過と薬物吸収。薬局 28: 1145-1150 1977.
- 52) 北本 治，深谷一太，他：抗微生物剤の生体内

- 動態に関する研究—Doxycycline に関する検討—, *Chemotherapy* 17: 167-176 1969.
- 53) 小川邦明, 平賀三嗣, 他: 口腔外科領域における Doxycycline (Vibramycin) の基礎的ならびに臨床的検討. *日口外誌* 19: 609-614 1973.
- 54) 近藤 茂: 各種テトラサイクリン系誘導体抗生物質の骨髓内濃度移行に関する実験的研究. *中部整災誌* 14: 405-417 1971.
- 55) Borak, J.: Radiation effect on the blood vessels. Part 1: Erythema; Edema. *Radiology* 38: 481-492 1942.
- 56) 山村雄一監修: 炎症学叢書 1, 炎症反応. 第1版, 医学書院, 東京, 1976, 66-71頁.
- 57) 中村 孝, 橋本伊久雄, 他: Doxycycline 静注液の組織内濃度について. *Jap J Antibiotics* 28: 775-777 1975.
- 58) 深谷一太, 国井乙彦, 他: 静注用 Doxycycline の吸収排泄. *Jap J Antibiotics* 28: 61-66 1975.