

## マウス口腔粘膜および頭部皮膚に対する血管収縮剤 エピネフリンの放射線防護効果の検討

岡山大学医学部放射線医学教室 (主任: 平木祥夫教授)

\*現, 河北医科大学第4病院放射線治療科

高 献書\*, 中川 富夫, 山本 道法, 黒田 昌宏  
栄 勝美, 清水 光春, 新屋 晴孝, 竹田 芳弘  
上者 郁夫, 平木 祥夫

岡山大学医療技術短期大学部診療放射線技術学科

川崎 祥二

(平成7年12月22日受稿)

**Key words:** エピネフリン, 放射線防護剤, 血管収縮, 酸素効果, マウス粘膜皮膚

### 緒 言

血液循環を低下させる血管収縮剤の放射線防護効果については以前よりいくつかの報告がなされている。Steckelらは動物実験と臨床実験で選択的に動脈内に血管収縮剤を注入することにより正常腎臓組織に対して放射線防護効果があることを報告した<sup>1)2)</sup>。また、Prewittらはハムスターを全身照射する際、血管収縮剤の腹腔内投与により放射線防護効果がみられたと報告した<sup>3)</sup>。しかし、いずれも投与方法の複雑さと副作用のために実用には至らなかった。これらの放射線防護作用は血管収縮により組織内の血流が減少し、低酸素状態となって放射線感受性が低下するため、いわゆる酸素効果と考えられている。

一方、放射線粘膜炎と放射線皮膚炎は放射線治療の際、高頻度に発生する急性の副作用であるが、これに対する有効な予防的手段はまだない。特に頭頸部腫瘍患者の治療時には治療の継続を困難にする最も大きな要因である。その予防的手段として、照射時に血管収縮剤を投与することによって上記の機序で正常組織の放射線感受性が低下すれば、粘膜炎や皮膚炎の発症を抑制できる可能性があると考えられる。エピネ

フリンは最も繁用されている血管収縮剤であり、その塗布投与は簡単で安全な方法であるが、これに関する放射線防護効果の報告はみられない<sup>4)5)</sup>。

今回、われわれはマウスの口腔粘膜および頭部皮膚に血管収縮剤であるエピネフリンを塗布することによる放射線防護効果の検討を行った。

### 材料および方法

実験動物は、16~20週令体重 $20.0 \pm 1.0$  gのC57 black 雌マウス10匹を用いた。当教室動物実験室で5匹/cage, 自由に水と固形飼料をとる条件で飼養したものである。

これらを対照群とエピネフリン群 (各5匹) の2群に分けた。エピネフリン群では、0.1%エピネフリン液 (ボスミン<sup>®</sup>液, 第一製薬) を、マウスの前頭部 (両目上縁より頭側端) および口腔粘膜に5分間隔で3回塗布した。その直後に放射線粘膜炎および放射線皮膚炎作成のために前頭部に放射線照射を行った。対照群ではエピネフリン塗布は行わず、放射線照射を行った。

放射線照射は放射線治療装置 Mevatron (東芝製) の6 MeV 電子線を使用した。エピネフリン群では、エピネフリンの塗布によりマウスの唇粘膜の色調が赤色から白色になってから照射

を開始した。図1のように3×25cmの照射野内に対照群とエピネフリン群の各5匹のマウスを配置し、前頭部（両目の上縁より頭側端）に舌粘膜の吸収線量20 Gyを1回照射した。線量率は125 cGy/min.である。なお、実験施行中の麻酔はネプタール注射液 (Dabbott) を腹腔内投与（60mg/kg）にて行った。

照射後から連日、マウスの口腔からの分泌物の観察と体重の変化および脱毛の程度について観察した。脱毛の程度は表1に示すスコアにて評価した。

以上の結果を参考にした上で、さらに病理組織学的に検討した。対照群とエピネフリン群各3匹のマウスを照射後10日目に屠殺して、舌粘膜を10%のホルマリンで固定し、HE染色し、急性反応期の病理組織学的変化を観察した。

結 果

1) 口腔内からの分泌物の観察

対照群のマウスは照射後4～5日から口腔由来の線維素性分泌物が徐々に増加し、ピークの10日目には頸部も口腔内からの分泌物により湿

表1 脱毛スコア

点数	観 察 内 容
0.5	照射範囲の1/3未満の脱毛
1	照射範囲の1/3の脱毛
2	照射範囲の2/3の脱毛
3	照射範囲の全域の脱毛

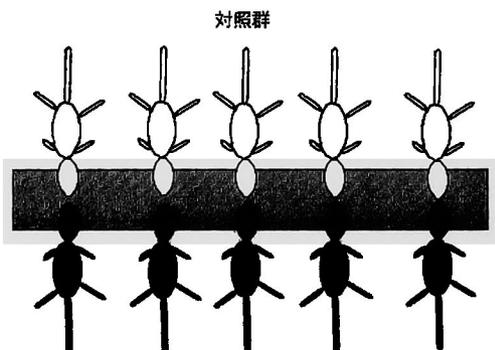


図1. マウス頭部への放射線照射

潤状態となった。これ以降、分泌物が減少して、14日目頃完全に消失した。エピネフリン群ではこのような現象がほとんど認められなかった。

2) 体重の変動

体重の変化は両群の間に明らかな差がみられた(図2)。対照群は照射された後、5日目から体重が急速に減少し、11日目に照射前の70%となった。その後、体重が徐々に回復して20日目に照射前の96%まで回復した。エピネフリン群では、体重が減少したが最低でも照射前の91%にとどまった。

3) 脱毛の程度

脱毛の程度は両群の間に明らかな差がみられた(図3)。対照群では、照射されてから2週間前後に脱毛が現れて、20日前後で照射範囲内はほとんど脱毛した。エピネフリン群では一部の

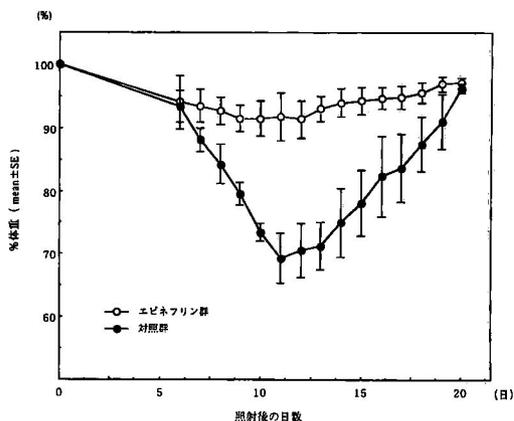


図2 %体重の経時的変化  
照射開始日の平均体重を100%として表示した。

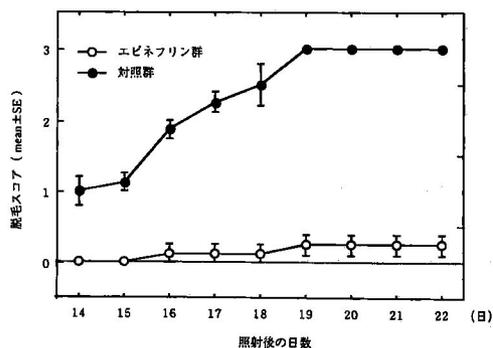


図3 脱毛スコアの変化

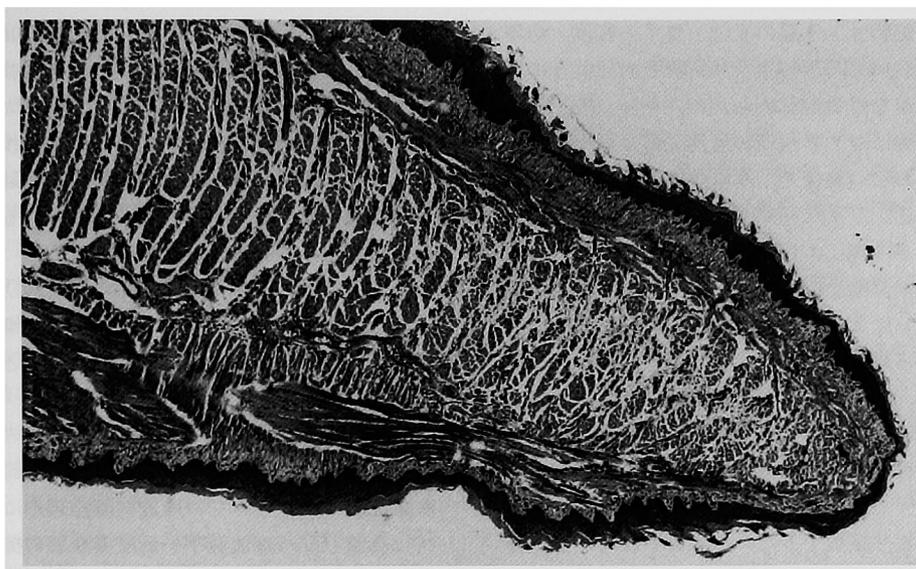


図 4 a 舌粘膜の病理所見 (対照群)

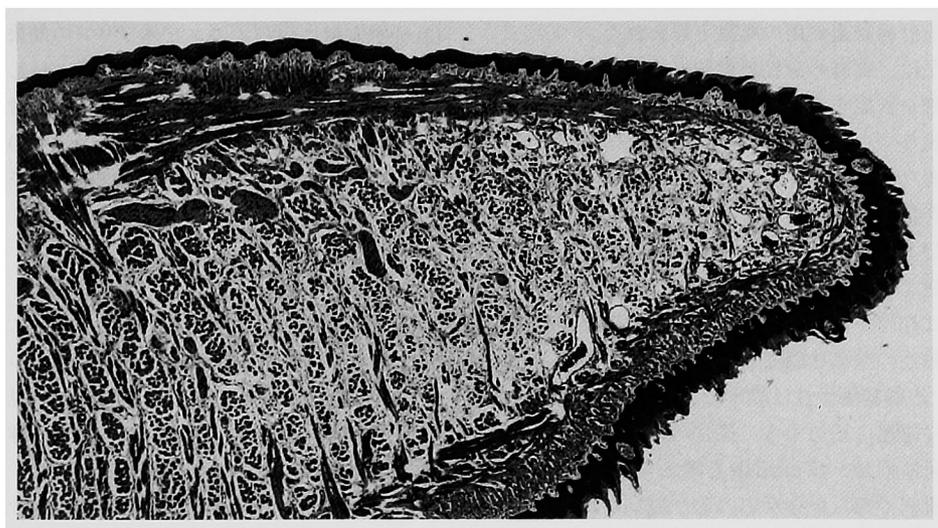


図 4 b 舌粘膜の病理所見 (エピネフリン群)

マウスだけに軽い脱毛が起こった。

#### 4) 病理組織所見

照射後10日目の舌粘膜の病理組織像を示す。対照群 (図 4 a) では粘膜の菲薄化がみられたが、エピネフリン群 (図 4 b) ではこの変化はみられなかった。

#### 考 察

エピネフリンの  $\alpha$  受容体刺激による血管を収縮する作用は主に皮膚, 粘膜, 腎臓にあらわれ

る。臨床では塗布投与として耳鼻科領域における粘膜充血の改善, 局所止血に使用されており, 主に皮下組織から吸収される。口腔内に塗布した場合, 嚥下しても胃腸粘膜と肝臓で急速に抱合ないし酸化されるため薬理作用をあらわすほどの血中濃度の上昇は起こらない<sup>6)</sup>。以上が実験にエピネフリンを選んだ理由である。

今回, われわれは血管収縮剤であるエピネフリンのマウス粘膜および皮膚に対する放射線防護作用について検討した。今回の検討では, 口

腔内分泌物量・体重の変化・脱毛の程度・病理所見において、エピネフリン群と対照群との間に明らかな差異が認められた。

放射線に対する組織の急性反応は好中球の浸潤を伴わない炎症で、組織中で充血、血管透過性の亢進、フィブリンの析出がおこるとされている<sup>7)</sup>。照射後、エピネフリン群では口腔から線維素性分泌物がほとんど出現しておらず、エピネフリンによる粘膜に対する放射線反応の抑制によると思われた。

また、マウス唇粘膜の放射線反応についての研究では、マウスの体重減少は唇粘膜の放射線反応の程度の間密接な関係があると報告されている<sup>8)</sup>。これはマウスが口腔粘膜の急性放射線障害により摂取できないためとされている。今回の検討においても、体重の変化は両群の間に明らかな差がみられ、エピネフリンの粘膜に対する放射線防護作用の結果と思われた。

脱毛は、皮膚の急性放射線反応の一つで、防護効果を判定する良い指標である。エピネフリンの投与により対照群に比して脱毛の程度は軽度であり、エピネフリンの皮膚に対する放射線防護作用によるものと考えられた。

エピネフリンは皮膚、粘膜、腎血管の $\alpha$ 受容体刺激で収縮し、主に細小動脈、毛細血管前括約筋に作用する。これらの血管の収縮により組織は急性の虚血状態になり低酸素状態となる。一方、放射線感受性は酸素分圧が0~30 mmHgの間に急速に増加する。通常の正常組織での酸素分圧は約20~40 mmHgと考えられている。今回の研究で明らかな反応の差が観察されたことから考えると、照射中の酸素分圧はかなり低下していたと思われる。

理想的な放射線防護剤は正常組織にのみに効果があって、癌組織に対する保護作用がないものである。急速に発育した癌組織内の血管系は一層の薄い内皮細胞しかなく、神経支配やレセプターが欠如しており<sup>9)</sup>、エピネフリンのような血管収縮剤を投与しても癌組織の血管系に影響

を与えない。Steckelらはエピネフリンが正常ヒト腎組織の血管を収縮させるが、腫瘍組織での血管収縮作用がないことを観察している<sup>2)</sup>。これよりエピネフリンの粘膜・皮膚への塗布投与が正常粘膜・皮膚組織において血管収縮を起こし放射線障害を防護する可能性が示唆される。さらに治療可能性比の向上も期待できる。

エピネフリンは本来の意味での放射線防護剤ではないが、前述の機序により放射線損傷が軽減できれば、臨床的な有用性は保ちうと考えられる。

さらなる研究課題として、(1)皮膚からの吸収の程度、経時的な変化などについての検討、(2)文献的にはエピネフリンの放射線防護剤については血流収縮→血流低下→低酸素状態の機序が考えられているが、エピネフリン塗布による粘膜および皮膚の酸素濃度低下についての検討、(3)分割照射についてのエピネフリンの効果の検討、(4)エピネフリンは癌組織の血管に対して作用しない<sup>2)</sup>と言われるが、癌組織の隣接正常組織の血管収縮作用による間接効果についての検討などが挙げられ、今後も研究を継続する予定である。

## 結 論

血管収縮剤であるエピネフリンのマウス粘膜および皮膚に対する放射線防護作用について検討した。腔内分泌物量・体重の変化・脱毛の程度・病理所見において、エピネフリン群と対照群との間に明らかな差異が認められた。エピネフリンの血管収縮作用が組織内の酸素分圧を低下させて放射線防護効果を示すものと考えられた。

## 謝 辞

本研究に際してご協力いただいた岡山大学医学部附属病院中央放射線部稲村圭司技師、田原誠司技師、宇野弘文技師に心より感謝致します。

## 文 献

- 1) Steckel RJ, Maclowry JD, Holland JM, Paulson DF and Johnson RE: The seldinger catheter in

- radiation therapy. *Radiology* (1967) **89**, 332—335.
- 2) Steckel RJ, Tobin PL, Stein JJ and Bennett RL: Intra-arterial epinephrine protection against radiation nephritis. A progress report. *Radiology* (1969) **92**, 1341—1345.
  - 3) Prewitt RL and Musacchia XJ: Mechanisms of radio-protection by catecholamines in the hamster (*Mesocricetus auratus*). *Int J Radiat Biol & Relat Stud Phys Chem & Med* (1975) **27**, 181—191.
  - 4) 川崎祥二, 平木祥夫: 放射線防護剤とその応用; 癌放射線療法, 大川智彦編, 篠原出版, 東京 (1995) pp179—185.
  - 5) 中村 弥: 放射線増感剤・放射線防護剤; 放射線医学大系, 第35巻, 田坂 皓編, 中山書店, 東京 (1984) pp62—68.
  - 6) 藤原元始, 大森義仁, 高木敬次郎, 高久史麿, 上條一也: グッドマン・ギルマン, 薬理書 (第8版), 廣川書店, 東京 (1994) pp229—236.
  - 7) 新部英男, 長谷川正俊: 放射線治療に伴う副作用—急性障害とその対策; 癌放射線療法, 大川智彦編, 篠原出版, 東京 (1995) pp395—405.
  - 8) Xu FX, Van der schueren E and Ang KK: Acute reactions of the lip mucosa of mice to fractionated irradiations. *Radiother Oncol* (1984) **1**, 369—374.
  - 9) 田中敬正: ハイパーサーミアの生物学的基礎II. 組織レベル; 放射線医学大系特別巻3, 田坂 皓編, 中山書店, 東京 (1987) pp21—29.

**Radioprotective effect of epinephrine as a vasoconstrictor in  
mouse oral mucosa and scalp**

**Xianshu GAO<sup>1)</sup>, Tomio NAKAGAWA<sup>1)</sup>, Michinori YAMAMOTO<sup>1)</sup>,  
Masahiro KURODA<sup>1)</sup>, Katsuyoshi SAKAE<sup>1)</sup>, Mitsuharu SHIMIZU<sup>1)</sup>,  
Harutaka NIHYA<sup>1)</sup>, Yoshihiro TAKEDA<sup>1)</sup>, Ikuo JOJA<sup>1)</sup>, Yoshio HIRAKI<sup>1)</sup>,  
and Shoji KAWASAKI<sup>2)</sup>**

<sup>1)</sup>Department of Radiology,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

<sup>2)</sup>Department of Radiological Technology,

School of Health Sciences,

Okayama University,

Okayama 700, Japan

(Director: Prof. Y. Hiraki)

Epinephrine is the most widely used vasoconstrictive drug. However, its radioprotective potential has not yet been studied for radiation-induced mucositis and dermatitis. Other vasoconstrictive drugs induce a radioprotective effect, but are not used because of their severe side effects.

We studied the radioprotective effect of epinephrine on the oral mucosa and scalp of the mice.

The radiation dose was 20Gy in a single fraction to the head of the mouse. In the group treated with epinephrine ointment, secretion from the oral cavity was slight, body weight loss was less and hair loss was observed in fewer cases compared to those in the group without of epinephrine ointment.

The mechanism is thought to be related to oxygenation. Epinephrine causes vasoconstriction, therefore the blood supply is lowered and the oxygen concentration in the tissue decline.

In conclusion, epinephrine is considered to have potential as a radioprotective ointment for mucous membranes and skin.