



Title	腎電子線照射の腎機能に及ぼす影響のRadioisotope Renographyによる研究
Author(s)	向瀬, 義人
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1974, 34(7), p. 504-520
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15359
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

腎電子線照射の腎機能に及ぼす影響の Radioisotope Renography による研究

岩手医科大学医学部放射線医学講座（主任：柳沢 融教授）

向瀬 義人

（昭和49年1月7日受付）

（昭和49年5月13日最終原稿受付）

Studies on the Electrons Irradiation on the Kidney by using Radioisotope Renography

By

Yoshito Mukose

Department of Radiology, Iwate Medical University, School of Medicine, Morioka, Japan
(Director: Prof. Dr. Toru Yanagisawa)

Research Cord No.: 400

Key Words: Renogram, Renal radiation damage, Electron irradiation, Rabbit

The renal function following single irradiation to the left kidneys of rabbits with 12 MeV electrons was investigated by radioisotope renography, and at the same time the histologic findings after irradiation were also studied.

A) The results obtained in the renography are as follows:

1) Group 1. irradiated with 1,000 rads. No abnormalities were recorded in the both right and left renograms in 40th week after irradiation.

2) Group 2. irradiated with 2,000 rads. In a few days, the left renogram showed a temporary increase in C_M , then it returned to a normal pattern. Fourteen weeks later, the left renogram began to present a slight obstruction pattern and in 30th week, it showed a severe obstruction pattern. On the contrary, the right renogram did not show an abnormal pattern, but in some cases, an increase in C_M were revealed when the left renogram showed a severe obstruction pattern.

3) Group 3. irradiated with 5,000 rads. In a few days, the left renogram showed a temporary and marked increase in C_M and prolongation in T_H . A few weeks later, the both renograms showed obstruction patterns. The obstruction pattern in right renogram appeared earlier than that in the left renogram and tended to return to the normal pattern.

B) The results obtained in the histologic studies are as follows:

4) Group 1. Little changes were recognized in the both kidneys until 22th week.

5) Group 2. In the left kidney, the various changes were manifested as time passed. Namely, after 20th week, loss and atrophy of majority of the tubules, fibrosis of the interstitium, thickening of the

wall of vessels etc. were recognized. In the right kidney, little changes were recognized.

6) Group 3. The various changes, such as atrophy of the tubules and glomeruli, thickening of the vessel wall and capsules etc. were noticed in the both kidneys in a few weeks. But, changes in the right kidney were not severer than those in the left kidney.

7) These phenomena of the right kidney in 3) and 6) might be explained being related with allergic involvement.

I 緒 言

悪性腫瘍の放射線治療、特に上腹部の放射線治療においては肝、腎、脾などの生命に重要な臓器が同時に照射され、腎が照射された場合には照射後、重篤な腎障害を来たすことが報告されている。

放射線腎障害に関する記録は古く、1904年 Linser と Baermann¹⁴⁾ が腎X線照射の際に蛋白尿を認めることがあると記載したのが最初でその翌年 Schulz と Hoffmann¹⁵⁾, Buschke と Schmidt¹⁶⁾ により組織学的にも腎障害の発生が確かめられた。1950年頃からはこれに関する報告が多くみられるようになり、特に1953年 Luxton¹⁵⁾ は睾丸腫瘍の放射線治療例の 137名中27例 (20%) に腎障害が認められたと報告し、また実験的放射線腎障害の研究に関しては、クリアランスその他の腎機能の面からの報告⁸⁾¹¹⁾¹⁸⁾³²⁾ がみられるようになつてきた。しかし分腎機能をもつて系統的に追求した報告は見当らないようである。

近年放射性同位元素の臨床応用が盛んになり、腎においては radioisotope renography (以下 renography と略) と renoscintigram が広く用いられている。このうち renography は操作も簡単で、しかも容易に分腎機能を同時に捉えることが出来るので、現在では有力な腎機能検査法として泌尿器科領域の諸疾患の診断に利用されている。

放射線腎障害を実験的に renography にて追求したのは Maier と Casarett¹⁷⁾, 柳沢ら⁴⁰⁾, 足沢と柳沢³⁵⁾, Caldwell ら²⁰⁾, 鴛鴦²⁴⁾, 武田³⁸⁾, 星野¹⁰⁾, 曲渕¹⁶⁾らであるが、これらの報告はX線あるいは⁶⁰Co-γ線の腎照射についてであり、電子線照射後の変化を追求した報告は見当らないようである。

最近放射線装置の改良に伴い、Betatron, Linac が普及し、放射線治療に電子線が用いられることが多い。周知の如く、電子線は組織透過力が限定されているため、多くの場合上腹部照射の際でも腎は照射されないが、幼小児の場合などでは対象となるべき腫瘍の位置、進展状態などにより多少なりとも腎が同時に照射されることもあるので、電子線が腎機能に如何なる影響を及ぼすかを検索する事は、臨床上有意義であり、且つ放射線生物学的に興味深い事と考えられる。そこで著者は家兎左腎電子線 1 回大量照射後の腎機能を renography ならびに病理組織学的に追求し、若干の興味ある知見を得たので報告する。

II 実験材料および実験方法

1. 実験材料

体重 3.0kg 前後の健康な白色家兎（総数49羽）を雌雄の別なく使用した。尚、実験にさきだち、renography を行ない、正常の curve, pattern ならびに index を示す家兎のみを実験に供した。また照射した線量によつてこれらを 1,000rads 照射群 (16羽), 2,000rads 照射群 (16羽), 5,000rads 照射群 (17羽) の 3 群に分けた。

2. 照射方法

実験にさきだち、まず家兎に Urograffin を静注し、位置決め装置を用い、透視下に左腎が 4 × 5 cm² の照射野に充分含まれていることを確認した。またこの透視により右腎は左腎より右上方 4 ~ 5 cm に存在することを確認した。更に屠殺家兎を用い右腎相当部の散乱線を準標準線量計 (⁶⁰Co-γ 線校正) により測定し、左腎部における線量の 200 分の 1 に過ぎないことを確認しておいた。従つてこの照射法では右腎に対する散乱線の影響は一応無視出来るものと考え以下の本実験を行なつ

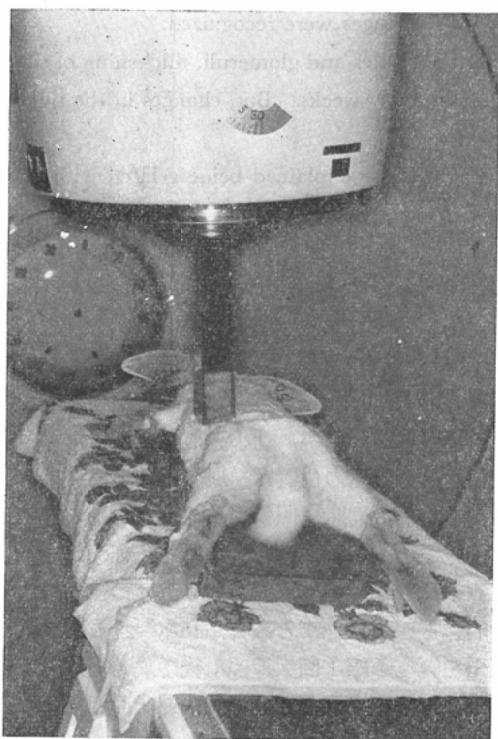


Fig. 1. Method of irradiation. Rabbits were fixed on the exposure table in prone position and were exposed to 12 MeV electrons under the thiopenthalnatrium anesthesia.

た。

照射方法は被検家兎を thiopenthalnatrium にて浅麻酔施行後腹臥位に固定し、左腎を触診しその位置を確認してから、 $4 \times 5 \text{ cm}^2$ の cone にて背部より電子線を照射した (Fig. 1)。

照射条件は東芝製超高压放射線発生装置 LMR-13型医療用ライナックを用い、電子エネルギー 12 MeV、焦点皮膚間距離 90cm で、各 1,000rads, 2,000 rads, 5,000rads の電子線 1 回照射を行なつた。

尚、照射の対象となる家兎左腎は背部皮膚の直下に浅く触れ、その全腎を把持出来る程で、その腹側までの距離は約 2cm である。そこで線量表示については Radocon 線量計 (probe No.607) に build-up cap (12 t) を装着し、照射筒 (特製、尖端における field size $4 \times 5 \text{ cm}^2$) の尖端におき測定した値をもつて表わした。

3. Renogram 描写方法

Renogram 装置は 2 素子、2 系統の島津製レノグラム装置 U T C 12型で、シンチレーション・デテクターは NaI (TL) DS 2 型 ($50.8\text{mm} \times 50.8\text{mm}$ 1), コリメーターは $2''\phi$ の cylindrical hole 型のものを用いた。

Renogram 描写方法は家兎を thiopenthalnatrium にて浅麻酔後、腹臥位に固定し、触診により左右腎を確認し、2コのデテクターを両側腎相当部皮膚面に当て、次いでダイナボット社製 ^{131}I -Hippuran ($1 \mu\text{Ci}/\text{kg}$) を耳静脈より急速に注入し、両腎計測値を同時に記録させた。

4. Renoscintigram 描写方法

Renoscintigram はダイナット社製 ^{203}Hg -chlor-merodrin を耳静脈より注入し、約 1 時間後に thiopenthalnatrium で浅麻酔後、腹臥位に固定して東芝製シンチスキャナー (RDA-207-3 型) にて描写した。シンチレーターは $3''\phi \times 2''1$, コリメーターは焦点距離 10cm で hany comb 形 37hole のものを用いた。

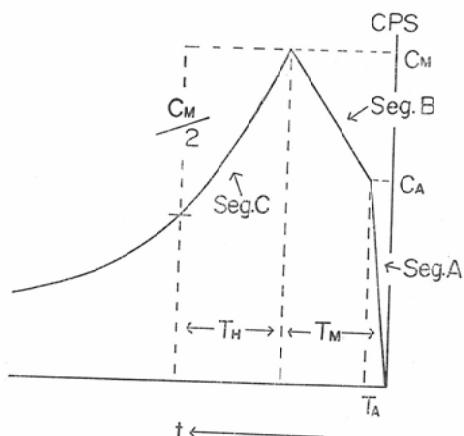


Fig. 2. Schema of a normal renogram.

Seg. A: vascular segment

Seg. B: secretory segment

Seg. C: excretory segment

CA: appearance height

CM: peak height

TA: time from injection to appearance

TM: time from injection to peak

TH: time from peak to 50% of peak

5. Renogram 曲線の解析

Renogram 曲線の解析は Winter³⁹⁾, 南¹⁹⁾らに従つた。Fig. 2 の縦軸は C P S で横軸は時間軸である。Seg. A は主として腎への血流分布および周囲組織からの放射能を示す部分 (vascular segment) で、Seg. B は主としてtubular cellを¹³¹I-Hippuran が通過する状態、すなわち尿の分泌される度合を示すもの (secretory segment) で、Seg. C は主として腎から ¹³¹I-Hippuran が排泄されていく状態、すなわち尿路通過状態を示すもの (excretory segment) とされている。

C_A : Seg. A の最高計測値

C_M : Seg. B の最高計測値

T_A : A 点に達するまでの所要時間

T_M : B点に達するまでの所要時間

T_H : B 点から $\frac{C_M}{2}$ まで下降するのに要した時間である。

次に Hirakawa ら⁹⁾が提唱する renogram index をもつて、定量的評価を行なつた。Renogram index の算出法は Fig. 3 に示すとおり $\frac{(B-A)^2+(B-C)^2}{B^2}$

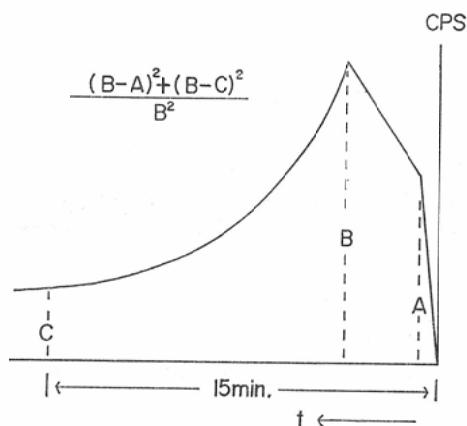


Fig. 3. The renogram index proposed by Hirakawa.

A: appearance height

B: peak height

C: height at 15 min.

であり、15分以上、上昇しつづける renogram 曲線の場合には $B = C$ とした。このほか、前出の C_M , T_M あるいは T_H という表現で renogram 曲線の評価を行なつた部分もある。

6. 組織学的検索

各群各時期における屠殺あるいは斃死被検家兎腎の肉眼的性状を観察した後、ヘマトキシリソニオジン染色、パスマニン染色、ワニギーソン染色、マッソン染色などを施してその皮質、髓質、間質及び血管系その他の変化を観察した。尚、各群各時期の被検家兎数は後述する。

III 実験結果

A. Radioisotope renography ならびに renoscintigram による検索

1. 正常家兎

1) Renogram 曲線について (Fig. 4)

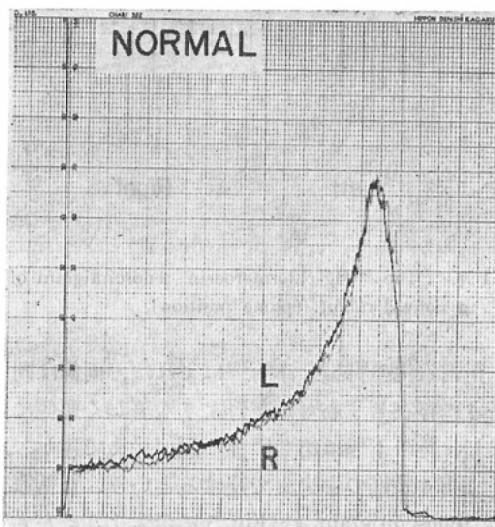


Fig. 4. The ¹³¹I-Hippuran renogram of a normal rabbit.

正常家兎の renogram 曲線は注射後殆んど一気に上昇する部分 (Seg. A), それに続いてややゆるやかな curve を描きながら上昇し、頂点に達するまでの部分 (Seg. B), および頂点から下行線をたどつて最後には低い位置で plateau を示す部分 (Seg. C) の 3 部分より成立つている。今回実験に供した正常家兎22羽の renogram 曲線の各成分の大きさ (C P S), および時間成分は次のとおりである。

C_A : 0.3~0.6 × 200 C P S

C_M : 0.6~0.8 × 200 C P S

T_A : 20~40sec.

T_M : 2~4 min.

T_H : 3~6 min.

また正常家兎の renogram index の平均値は 0.687±0.063 であった。

2) Renoscintigramについて (Fig. 5)

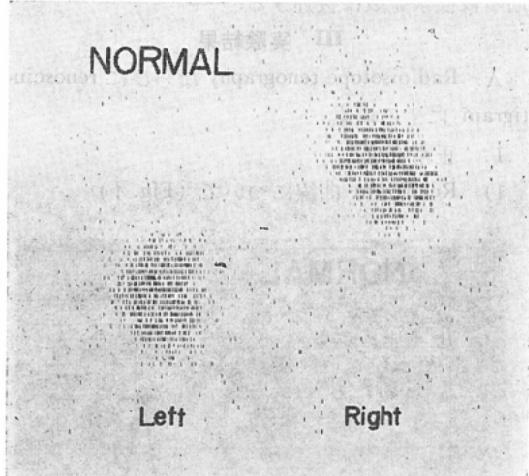


Fig. 5. The ^{203}Hg -chlormerodrin renoscintigram of a normal rabbit. (prone position)

正常家兎の腎臓は津崎³⁶⁾によれば、両側は同じ高さに存在せず右腎は左腎よりも著しく頭側に位置し、その下縁は第2腰椎の頭側縁まで達し、左腎は第4腰椎の中央まで達するという。正常家兎の renoscintigram は Fig. 5 に示すように左右腎の解剖学的位置関係を良く表わしている。その形は豆状を呈し、外側縁は凸隆し内側縁は陥凹していることがわかる。

2. 照射実験

1) 1,000rads 照射群

Renogram で追究した本群の家兎数は 7 羽である。

Renogram pattern でみると、照射40週後に至るまでの各時期において、照射側、非照射側ともに注目すべき変化は認められなかつた。Fig. 6 は照射40週後の renogram であり、両側共、正常な curve を描いている。一方 renogram index の平均値でみても40週後に至るまで、その値は常に正

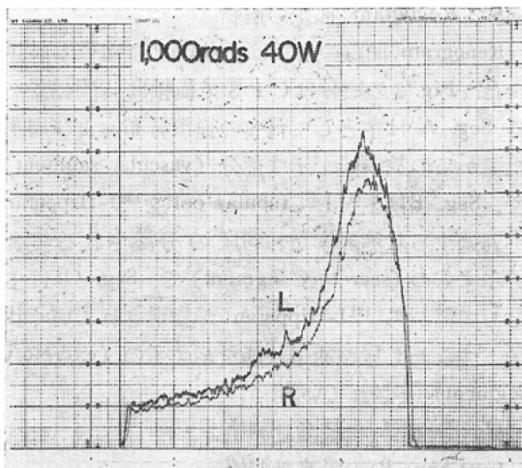


Fig. 6. Forty weeks after 1,000 rads irradiation. Both renograms show no abnormalities.

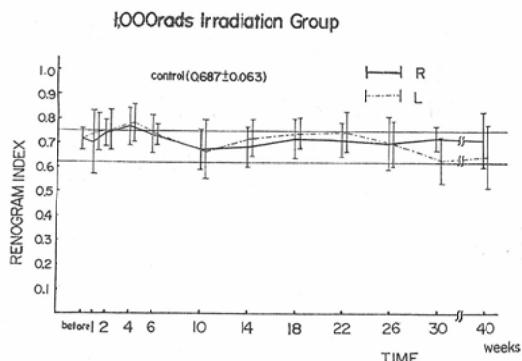


Fig. 7. Changes of the renogram index after 1,000 rads irradiation. The renogram index of the both sides show almost normal value in 40 th week.

常範囲内にあり、 T_M 、 T_H 、 C_M も照射前と変わらない (Fig. 7)。

この群で使用した家兎 7 羽のうち全例が照射後 40 週以上生存し、終始健康であつた。

Fig. 8 は45週後の renoscintigram であり、renogram と同様、殆んど変化はない。

2) 2,000rads 照射群

本群のうち renogram で追究した家兎数は 7 羽である。

Renogram pattern でみると照射側は照射 1 日後より C_M の上昇と T_M の延長が軽度乍ら認められた。Fig. 9 は 3 日後の renogram であり、非

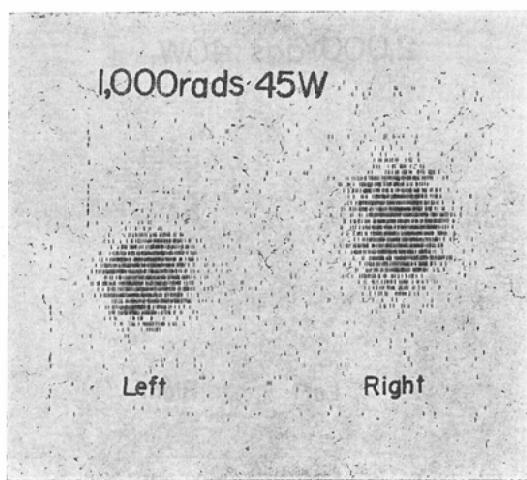


Fig. 8. Forty-five weeks after 1,000 rads irradiation. No changes are noticed in the renoscintigram.

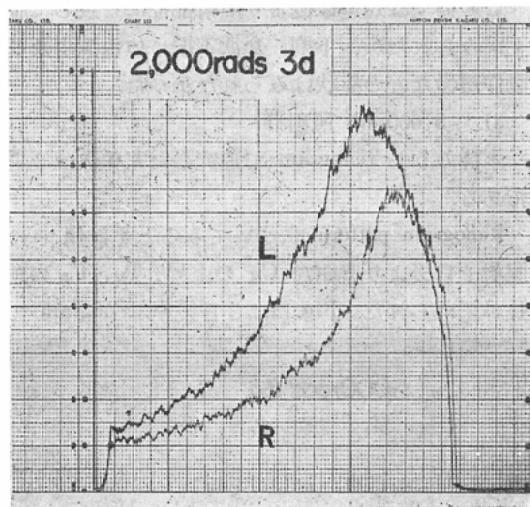


Fig. 9. Three days after 2,000 rads irradiation. The left renogram shows a more increase in C_M than that of the right renogram which shows a normal pattern.

照射側に比べて C_M の上昇と軽度の T_M の延長が認められた。この変化は約5日後まで持続し、その後は照射側において上昇していた C_M は徐々に下降し、非照射側の C_M と同じ高さになる。すなわち両側共、照射前と同じ左右差のない正常なpatternを描き、この状態は10週後までつづく。

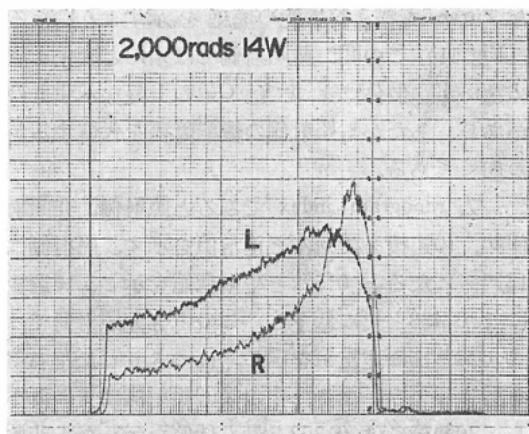


Fig. 10. Fourteen weeks after 2,000 rads irradiation. The left renogram shows a decrease in C_M and prolongation of T_M and T_H . The right renogram shows a normal pattern.

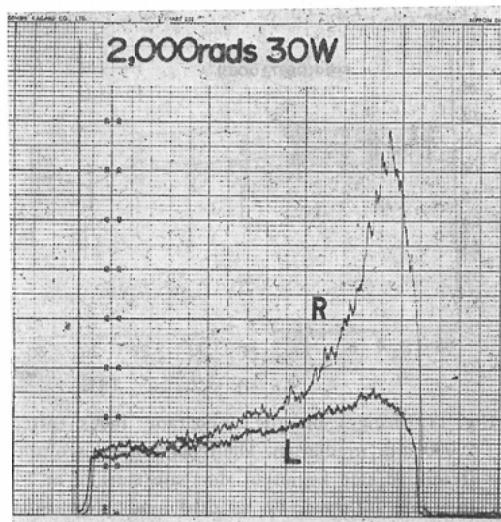


Fig. 11. Thirty weeks after 2,000 rads irradiation. The left renogram shows a remarkable decrease in C_M and remarkable prolongation of T_H , namely, a severe obstruction pattern. The right renogram shows an increase in C_M compensating the left renal function which is injured.

14週後になると照射側には C_M の低下、 T_M 、 T_H の延長が現われ、Seg. B と Seg. C の移行部が尖鋸さを失ない全体として丸味を帯びた curve になる (Fig.10)。その後、照射側の機能障害は徐々に進行し、30週後までには C_M の低い平坦

な curve を描き腎機能の廃絶を示すようになる (Fig.11). この間、非照射側では殆んど変化を認めないが、個体によつては C_M の上昇を示すものがあり、あたかも照射側の機能障害を代償するかの如くである。

一方 renogram index でみると照射側、非照射側共、10週後まで殆んど正常値を示す。照射側は14週後になると 0.522とやや低値を示し、18週後には 0.458と更に低下し、このとき非照射側では 0.632とほぼ正常値を示し、はつきりした左右差を認めるようになる。その後、照射側は更に低下し、30週後には 0.352と最も低値を示した。非照射側では26週後には 0.557、30週後には 0.597とやや低下するが、その他の時期にはいずれも正常値を示し、経過全体からみるとさほどの変動はない (Fig.12)。 T_M , T_H についてみると照射側は10

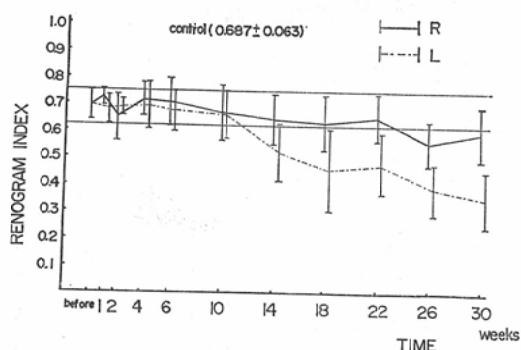


Fig. 12. Changes of the renogram index after 2,000 rads irradiation. The renogram index of the irradiated side begins to decrease starting at 14 th week, followed by gradual and progressive decrease. The renogram index of the non-irradiated side shows mild decrease at 26 th and 30 th week.

週後までは殆んど正常値を示すが、14週後からは著しい延長を示すか、測定不能となる。非照射側では T_M , T_H はいづれの時期にも略々正常値を示し、 C_M は前述したように上昇を示すものもある。

Fig.13に示すごとく 2,000rads 照射40週後の renoscintigram では、照射側に ^{203}Hg -chlormerodrin の集積が殆んどないことがわかる (Fig.13)。

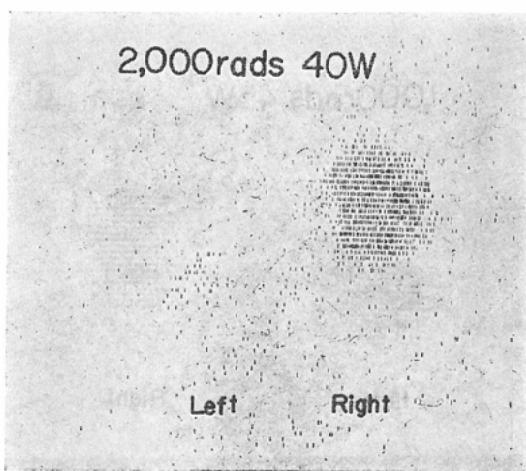


Fig. 13. Forty weeks after 2,000 rads irradiation.

The renoscintigram shows that the left kidney had a poor uptake of ^{203}Hg -chlormerodrin while the right kidney had a normal uptake.

この群では10週以後より照射部位に一致して脱毛がみられたが、下痢、食欲不振、体重減少及び動作緩慢などの症状はみられなかつた。

3) 5,000rads 照射群

本群のうち renogram で追究した家兎数は 8 羽である。

Renogram pattern についてみると照射側では照射 1 日後より著明な C_M の上昇、 T_M , T_H の延長が認められた。Fig.14は 3 日後の renogram で

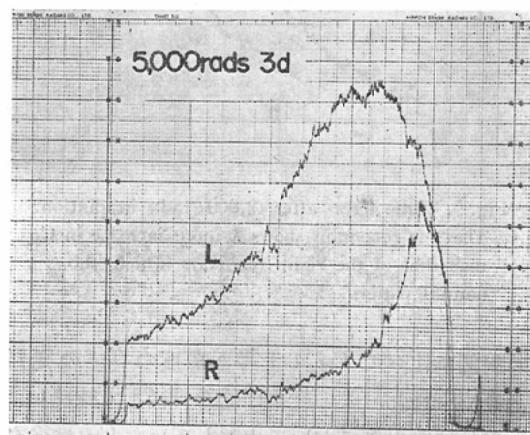


Fig. 14. Three days after 5,000 rads irradiation.

The left renogram shows a remarkable increase in C_M and prolongation of T_M . The right renogram shows a normal pattern.

あり照射側には C_M の上昇、 T_M , T_H の延長が認められ、その程度は 2,000rads 照射よりも遙かに著明である。照射側にて上昇した C_M はその後徐々に下行して照射前値に近付く。2~3週後では T_M , T_H が延長し、4~6週後になると C_M の低下、 T_M , T_H の著明な延長、あるいは T_H の測定が不能な程の curve を示し、高度の腎機能障害像を呈した。このように照射側では renogram pattern の変化は徐々で、進行性であるのに対し、非照射側では照射 7 日後までは殆んど変化を示さないものが、2~4週後には C_M の低下、 T_M , T_H の著明な延長を認め、極端なものでは C_M の低い全体として平坦な curve を描くものもみられ、この時期にはむしろ非照射側の方が照射側よりも変化が強く現われるようである。このように非照射側にも機能障害像の認められるのが、5,000rads 照射群の特徴であり、非照射側の機能障害像は照射側よりも早期に現われ、やがて回復する傾向を示した。極端な場合には照射 2~4 週後に非照射側のみに高度の機能障害像がみられたのが、6 週後には殆んど回復し、両側共、あまり変化のない curve を描くが、その後 8 週後になると逆に照射側のみに機能障害像がみられた (Fig.15, 16, 17)。

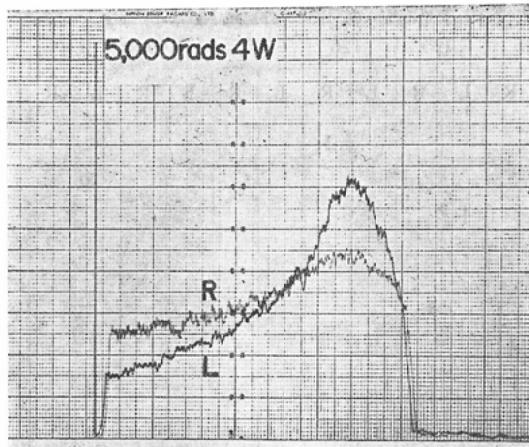


Fig. 15. Four weeks after 5,000 rads irradiation. The right renogram shows a decrease in C_M and a delayed Seg. C, while the left renogram shows a pattern similar to the normal pattern.

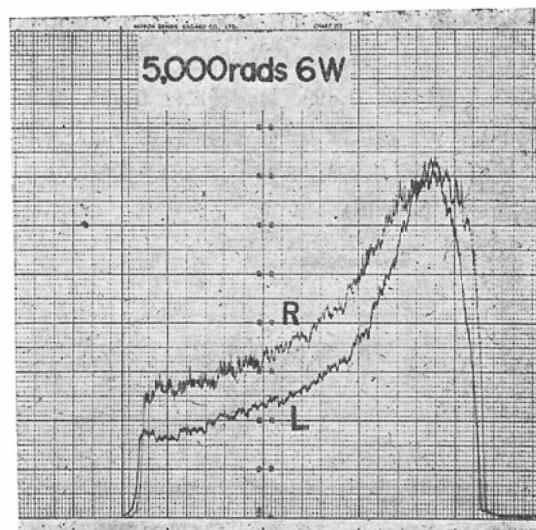


Fig. 16. Six weeks after 5,000 rads irradiation. The right renogram returns to the almost normal pattern. The left renogram shows a normal pattern.

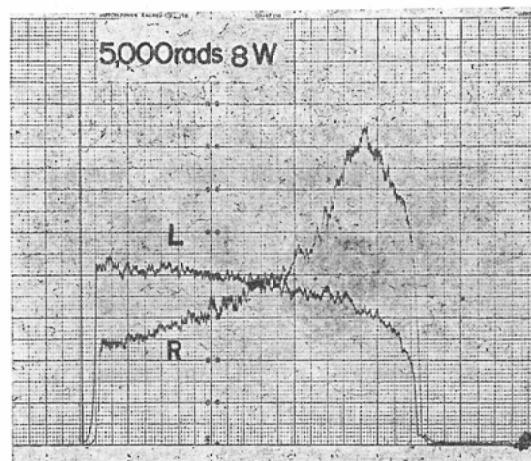


Fig. 17. Eight weeks after 5,000 rads irradiation. The right renogram returns to the almost normal pattern. The left renogram shows a decrease in C_M and an absence of Seg. C. (The renograms shown in Fig. 15, 16 and 17 were obtained in the same rabbit.)

Renogram index でみると照射側では 3 日後には 0.594 とやや低下を示し、その後更に低下の度を増し、4 週後には 0.493 とやや上昇するが、6 週後には 0.413、8 週後には 0.240 と極端に低下し、全体としてみるとその値は照射後時間の経過

と共に徐々に低下するのを認めた。一方非照射側でもその値は1週後には0.609とほぼ正常であるが、2週後には0.499、3週後には0.453と更に低下し、4週後には0.246と急激に低下した。その後、6週後0.288、8週後0.284と低値のまま経過した(Fig.18)。

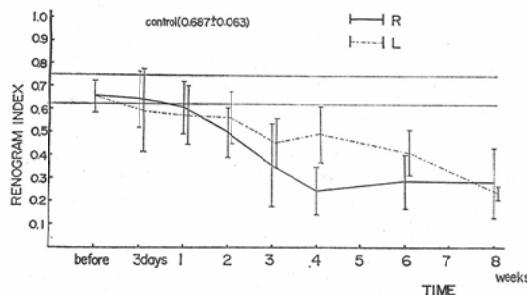


Fig. 18. Changes of the renogram index after 5,000 rads irradiation. The renogram index of the non-irradiated side is lower than that of the irradiated side starting at 2nd week until 6th week.

この群の家兎は照射部位に一致して脱毛、ビランがみられ、下痢、食欲不振、体重減少及び動作緩慢などの症状がみられ、照射11週後までに殆んどが斃死した。又非照射側の機能低下が回復を示

すものの方が長期間生存する傾向にあつた。

B. 組織學的檢索

組織学的検索は被膜、腎小体、尿細管、間質に区分し検討した。

1. 1,000rads 照射群 (Table 1)

この群は照射 3 日後、4 週後、22 週後に各 3 羽を屠殺し、それぞれの腎を組織学的に検索した。

照射3日後では照射側、非照射側において、軽度はあるが、糸球体と血管にうつ血、充血を認めたが、その他の変化は認められなかつた。4週後では照射側においては3日後と同様に糸球体と血管に軽度のうつ血、充血を認めたが、著変は認められなかつた。非照射側では同部のうつ血、充血もなく、そのほかにも特別の組織学的变化を認めなかつた。22週後では照射側、非照射側共に著変は認められなかつた。

2. 2,000 rads 照射群 (Table 2)

この群の家兔は照射3日後：3羽、4週後：3羽、20～26週後：3羽（20、22、26週後：各1羽）の合計9羽につき、それぞれの腎を組織学的に検索した。尚、20週後に斃死した1羽を除いて、そのほかはすべて屠殺したものである。

Table 1. Histologic findings of the kidneys in 1,000 rads irradiated group.

Time After Irradiation		3 D				4 W				22 W									
Animal No.		127		128		129		115		125		126		108		109		110	
Kidneys		L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R
Capsule	Thickening																		
Renal Corpuscles	Swelling																		
	Hyperemia	+	+			+	+			+		+							
	Atrophy																		
	Thickening of Bowmans' Capsule																		
Tubules	Degeneration							+	+										
	Atrophy																		
	Swelling																		
Interstitial Vessel	Hyperemia	+	+			+	+			+		+						+	+
	Thickening																		
	Edema																		
	Fibrosis																+	+	

Table 2. Histologic findings of the kidneys in 2,000 rads irradiated group.

Time After Irradiation		3 D				4 W				20W		22W		26W					
Animal No.		130		131		132		116		123		124		113		112		68	
Kidneys		L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R		
Capsule	Thickening							+		+				++	+	++	+	++	+
Renal Corpuscles	Swelling															+			
	Hyperemia	+		+	+	#	+			+	+	+						#	+
	Atrophy															#	+		
	Thickening of Bowmans' Capsule																	#	
Tubules	Degeneration																		
	Atrophy							+								#	+	#	
	Swelling																	#	+
Interstitial Vessel	Hyperemia	+	+	+	+	#	#			#	#	+	+					+	#
	Thickening							+										+	#
	Edema																	+	#
	Fibrosis																	+	#

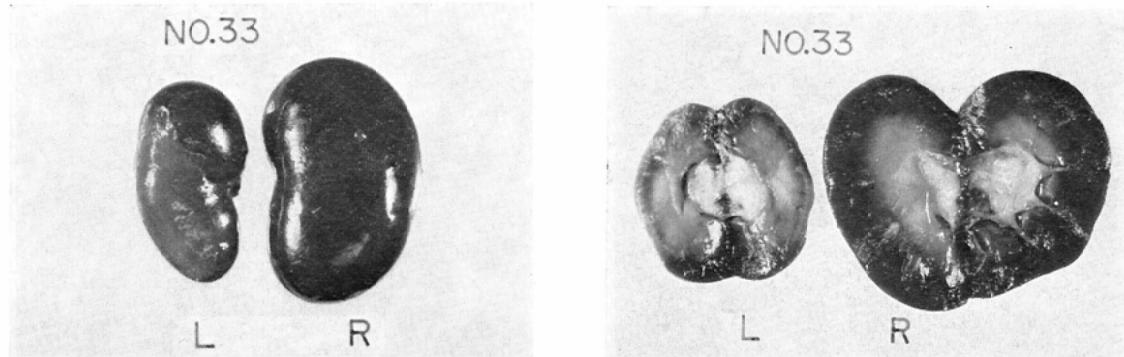


Fig. 19. Macroscopic findings of the kidneys (fourty-nine weeks after 2,000 rads irradiation). The left kidney is, namely, a contracted kidney and its cortex is very thin. On the contrary, the right kidney shows compensatory hypertrophy.

照射3日後には照射側において糸球体と血管にうっ血、充血が認められたが、ボーマン嚢、尿細管、被膜などには変化は認められなかつた。4週後には照射側においては上記の変化のほかに被膜の肥厚、血管壁の肥厚などが認められたが、尿細管上皮には殆んど変化を認めなかつた。非照射側では糸球体と血管のうっ血、充血以外の変化は殆んどみられなかつた。照射20～26週になると照射側では各部に著明な変化が認められた。すなわ

ち尿細管上皮の萎縮、消失、ボーマン嚢の肥厚、血管壁の肥厚などがいずれも高度で、腎組織の荒廃した状態を示していた(Fig.20, 21)。一方非照射側では軽度ではあるが、被膜の肥厚、糸球体の萎縮、血管壁の肥厚、間質の浮腫などが認められた。

3. 5,000rads 照射群 (Table 3)

この群の家兎は照射3日後：3羽、3週後：3羽、10～11週後：3羽の合計9羽につき、それぞ

Table 3. Histologic findings of the kidneys in 5,000 rads irradiated group.

Time After Irradiation		3 D				3 W				10W				11W					
Animal No.		121		134		135		91		103		133		104		106		79	
Kidneys		L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R		
Capsule	Thickening							+							+	+	#	+	+
Renal Corpuscles	Swelling														#	+			+
	Hyperemia	#	#	#	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
	Atrophy														+	+	+	+	+
	Thickening of Bowman's Capsule														+				+
Tubules	Degeneration														+	+	+	+	+
	Atrophy							+		#	#				#	+	#+	+	+
	Swelling														+	+	+	+	+
Interstitial Vessel	Hyperemia	#		#	+	+	+	#	#										
	Thickening																		
	Edema																		
	Fibrosis																		+

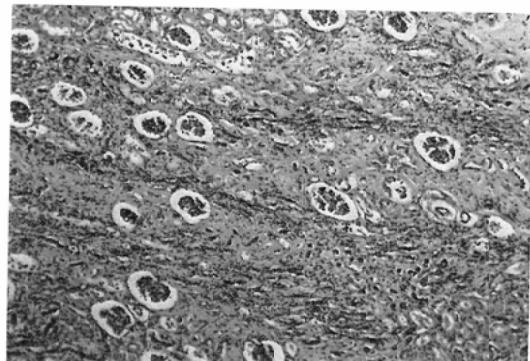


Fig. 20. Microscopic findings of the kidney (twenty weeks after 2,000 rads irradiation). Atrophy and loss of majority of the tubules, atrophy of the glomeruli and fibrosis of the interstitium are seen in the irradiated kidney. H.E. stain.

れの腎を組織学的に検索した。尚、3日後に3羽を、3週後に1羽を屠殺したが、そのほかは斃死したものである。

照射3日後では照射側においては2,000rads照射群と同様糸球体と血管にうっ血、充血がみられたが、その程度は2,000rads照射群より遙かに著明であった。非照射側においては糸球体と血

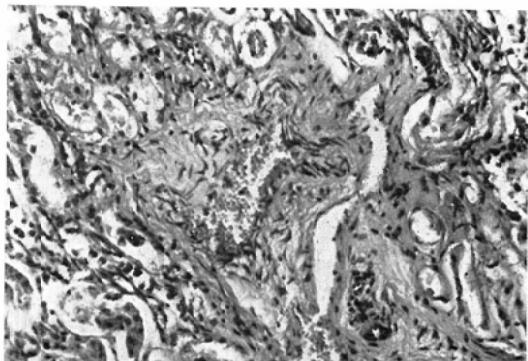


Fig. 21. Microscopic findings of the kidney (twenty weeks after 2,000 rads irradiation). Thickening of the vessel wall is seen in the irradiated kidney. H.E. stain.

管に軽度のうっ血、充血を認めたが、著変は認めなかつた。3週後には照射側においては糸球体と血管のうっ血、充血は弱くなるが、糸球体の萎縮、尿細管上皮の萎縮、間質の浮腫などが認められた。この時期には非照射側においても糸球体の萎縮、尿細管上皮の萎縮、間質の浮腫などが認められたが、照射側よりは軽度であつた。10~11週になると照射側では上記の変化は一層著明とな

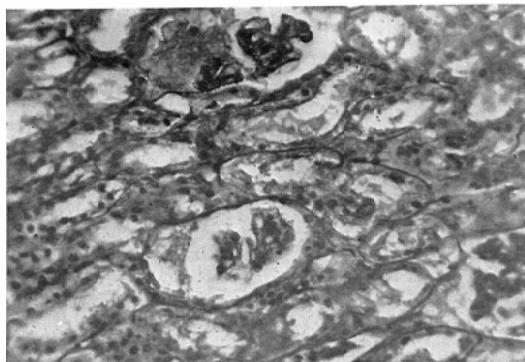


Fig. 22. Microscopic findings of the kidney (ten weeks after 5,000 rads irradiation). Atrophy of the tubules and glomeruli, and protein mass in the glomerular lumen are seen in the irradiated kidney. PAS stain.

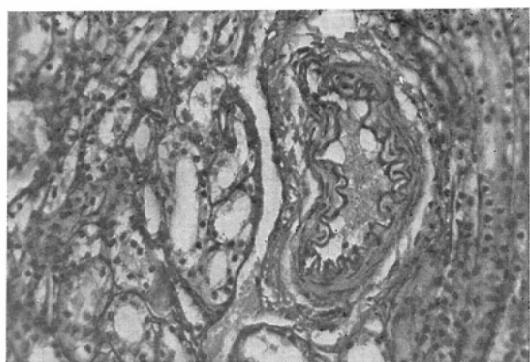


Fig. 24. Microscopic findings of the kidney (ten weeks after 5,000 rads irradiation.) Thickening of the vessel wall and atrophy of the tubules are seen in the non-irradiated kidney. PAS stain.

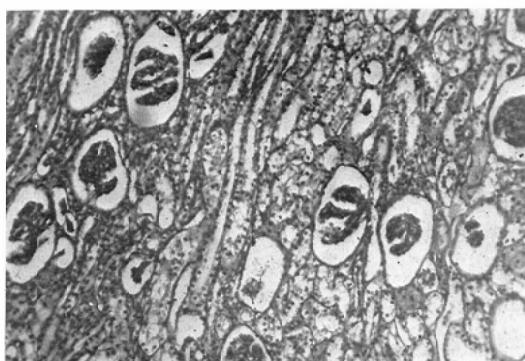


Fig. 23. Microscopic findings of the kidney (ten weeks after 5,000 rads irradiation). Atrophy of the tubules and glomeruli, and hyaline cylinders in the wide tubular lumen are seen in the non-irradiated kidney. PAS stain.

り、被膜の肥厚、ボーマン嚢の肥厚などもみられるようになつた。尿細管上皮は萎縮すると共に管腔は拡大し、一部に硝子様円柱を認めるものもあり、間質には軽度ではあるが結合織の増殖を認めた。また糸球体が萎縮し広くなつたボーマン嚢腔には蛋白塊を容れているのがしばしば認められた (Fig.22)。これに対して非照射側でも類似の変化を示した。すなわち3週後にみられた諸変化は著明になつたほか、被膜の肥厚、血管壁の肥厚、尿細管上皮の変性、拡張、糸球体の膨化などを認めたが、その程度は照射側に比べると弱いよ

うであつた (Fig.23, 24)。この群では 1,000rads, 2,000rads 照射群と異なり、照射側の変化が著明になると同時に非照射側にも種々の変化が認められ、これらの変化は照射側のそれに類似してはいるが、どちらかといえば尿細管上皮に変化が強いのが特徴的であつた。

IV 考 按

放射線腎障害に関する臨床報告は1920年代から多くあり、実験的放射線腎障害に関する研究報告がみられる¹¹⁾¹⁸⁾³²⁾。

腎はこれまで比較的放射線感受性が低いとされてきたが、後述するように最近比較的小線量でも晩発性に機能的あるいは形態学的障害が惹起されることが明らかにされるに至つて、放射線腎障害の問題は重要視されるようになつてきた。

放射線照射により、その腎機能がどの程度に障害されるのかを追究することは重要な問題であるが、同時に一側腎が障害された場合、対側腎が全く障害を受けないか、あるいは代償性に機能が高まるのか、逆に対側腎も影響を受けるものかについては、臨床上患者管理の面で同様に重要な問題である。

放射線腎障害特にその機能を追求する方法としては、radioisotope renography は容易に腎血流量、尿排泄動態を分腎機能として、経時的に追求することができる所以極めて秀れた検査法といえ

る。

当教室においては、かかる観点から、放射線腎障害を主として上述の radioisotope renography によつて家兎一側腎に対するX線照射、あるいは⁶⁰Co-γ線照射の影響を追究し報告してきた。そこで著者はX線あるいは⁶⁰Co-γ線に比して、限局した線量分布を示す電子線照射の際の腎の示す動態を家兎を用い検討した。本実験の成績を総括すれば、これを初期の変化と後期の変化に大別することができる。すなわち、照射後初期には線量の増加に従つて、照射側で C_M の上昇、T_M、T_H の延長を伴う renogram curve の増大がみられる。後期の変化をみると 1,000rads では著変はないが、2,000rads では照射側は徐々に renogram pattern での障害像と renogram index の低下が出現し、対側では後期に至つてこれを代償する pattern を呈し、5,000rads では先に非照射側に障害像が現われ、それが正常に恢復した後に照射側に変化が出現し、その変化は常に進行性であることなどが明らかとなつた。そして、これらの変化は病理組織学的所見と概ね平行していた。

照射初期の変化については、線量の増大に伴ない、C_M の上昇を伴う renogram 曲線全体が増大することは、教室の曲渕¹⁶⁾、星野¹⁰⁾らの成績と同様であり、6 MV X線で実験した武田³³⁾も指摘しているところである。電子線照射の場合でも病理組織学的には、この時期には線量に比例して糸球体と間質血管のうっ血、充血が次第に著明になるので、照射による血管系の拡張、血流量の増加があつて C_M が上昇したものと考えられ、この点曲渕¹⁶⁾と同意見をもつている。ただ、慣用X線、⁶⁰Co-γ 線では 1,000rads でも若干 C_M の上昇が認められたというが、電子線では認められなかつた。

次に後期の変化についてみると、1,000rads 照射群では照射後40週まで照射側、非照射側共に著変をみなかつた。曲渕¹⁶⁾によれば 170kVp X線照射後10週以後に照射側にかなりの機能障害像がみられたといい、⁶⁰Co-γ線でも鴨海²⁴⁾、星野¹⁰⁾もほぼ同様の成績を報告している。Maier と Ca-

sarett¹⁷⁾ は犬の実験で同じ ⁶⁰Co-γ 線 1,000 R 照射6週後に著しい機能低下をみたと報告している。一方、武田³³⁾は 6 MV X線では 7 カ月までは両側に変化はないが、10カ月目に照射側はじめて変化がみられたという。

このように、慣用X線、⁶⁰Co-γ 線照射の方が高エネルギー放射線よりも比較的早期に障害像が認められるのは如何なる原因に基づくものであろうか。高エネルギー電子線の RBE については、これまで種々の報告がある。Fuller⁶⁾ は 400kVp X線を基準とした場合の 18MeV 電子線の RBE は 0.69 といい、古賀¹⁸⁾は 200kVp X線を基準とした場合の 15MeV 電子線の等効果比はマウス脾重量減少を指標とした場合 0.5、脾 DNA-P を半減させる線量を指標とすれば 0.7 という。また岡村²²⁾は睾丸重量を指標とすれば、15MeV 電子線の RBE は 0.87 という。

高エネルギーX線のRBEについては、Petersen²⁵⁾は 4 MV X線では 300kVp X線を基準とし、脾重量、睾丸重量減少を指標とすれば、それぞれ 0.858、0.923 という。

何にせよ、高エネルギー放射線の方が慣用X線、⁶⁰Co-γ 線よりも RBE は低く、0.5～0.9 の範囲内にあるようである。以上から、慣用X線または⁶⁰Co-γ 線照射の場合よりも武田³³⁾や著者の実験で変化が軽度なのは RBE の差に基づくものと考えられる。さらに、電子線 1,000rads 照射の場合、前述のように初期の変化も少ないので、その線量分布から腸管への影響が少なく、dehydration に陥ることがないためかも知れない。

2,000rads 照射では、照射側の腎機能は照射後次第に低下し、対側は後期に至つて、障害をうけた照射側の機能を代償する pattern を呈し、かかる例では長期に生存した。照射40週後の renoscintigram では照射側に ²⁰³Hg-chlormerodrin の集積は殆んど認められない。これに関して、Schulman と Johnson³⁰⁾はリンパ肉腫症例の放射線治療後に発生した 2 例の放射線腎障害例の renoscintigram 所見を報告している。1 例は右腎全体が ovoid を呈して淡く、他の 1 例は両側腎門部が欠損

像を呈しており、これに対しそれぞれ generalized および localized radiation nephritis と称しているが、本実験の如く、腎全体を target として照射した場合での renoscintigram 像からいえば、彼等のいう generalized type の category に入れるものと考えられる。

本実験を通じて、特徴的な変化の一つは、5,000 rads 照射の場合である。照射後初期の変化は前述してあるので省略するが、その後の経過において、非照射側の示した変化は、これまでの教室の曲渕¹⁶⁾、星野¹⁰⁾らの成績では示されなかつたものである。

すなわち非照射側においては、照射後数週目には、照射側よりもむしろ、renogram 曲線の平坦化、renogram index の低下のみられたことである。この時期の組織学的所見は照射側程ではないにしても、それに類似した糸球体、尿細管上皮の萎縮、血管壁の肥厚、結合織の増生、ボーマン嚢の肥厚などが主な所見である。

非照射側の機能障害像は曲渕¹⁶⁾は家兎 2,000, 5,000 R で認められたといい、Caldwell ら²²⁾は 2,200 R 照射後32日間に18%に認められたと述べている。また星野¹⁰⁾も ⁶⁰Co-γ 線照射で同様のことを報じている。

本実験のように、照射側よりも非照射側の方が先に障害像を呈するというのは、武田¹⁰⁾が 6 MV X線 3,000 rads 照射の場合認められたといい、このように高エネルギー放射線照射の場合には慣用 X線、⁶⁰Co-γ 線と異なる態度を示す原因は何によるのであろうか。武田³³⁾もこの点については触れておらず、単なる線量分布、R B E の差のみで説明することは出来ないのではないか。

少くとも、照射条件の項で述べたごとく散乱線の影響は否定しうるものと考えられ、それら以外の生物学的機序を考えなければなるまい。まず当教室足沢教授³⁴⁾は被照射組織は血清学的に変性をおこして抗原性を獲得し、流血中にはこれに対応する抗体が産生され、これは自家細胞毒素として当該臓器組織の機能を障害すると述べておられる。腎については森谷²⁶⁾は一側腎照射により抗腎

抗体の産生されることを血清学的に証明し、加藤は照射後の抗腎自家抗体産生時における腎組織呼吸の低下することを認め、更に佐々木²³⁾は ¹³¹I 標識抗腎抗体の腎皮質局在性をラジオオートグラフ上で確認している。曲渕¹⁶⁾は腎X線照射後の renogram 曲線の変化と同時に、照射腎組織同種免疫血清（同種抗腎抗体）注射後に renogram 曲線上で明らかに腎機能の低下することを立証している。これら一連の業績に従しても、対側腎にみられた機能障害像は抗腎自家抗体が腎細胞毒素的に作用したことは明らかである。又 Caldwell ら²²⁾も renogram に現われる非照射側の変化に注目し、自家免疫の関与が考えられるとしているのは興味深い。従つて本実験における非照射側の機能障害についてはやはり諸氏と同様に腎細胞毒素的作用によるものと信ずる。本実験の 5,000 rads 照射にみられる現象については、著者は足沢³⁴⁾の血清学的検査成績を基にして次の様に考えている。照射直後には血管系の拡張、透過性の亢進が引き起こされるが、前述のように自家抗体が産生されて非照射側を侵すときにも、電子線照射の場合には照射の場合には照射側では組織学的に腎糸球体ならびに間質血管における充血が永く続くので、この充血の影響が renogram 上に現われ、さほどの変化を示さぬ pattern を描き、その間に抗腎抗体の細胞毒素作用が対側に働くであつても非照射側から侵されるようにみえるのであろう。そして自家抗体の消退によって非照射側の機能も回復してくる時期に至つて、照射側には放射線の直接作用による障害像が顕著に現われるものと考えられる。

Casarett ら¹⁷⁾²⁸⁾は rat に polonium を注入し、その内部照射の影響を microangiogram などにより追求しているが、それによれば腎血管系に大きな変化がみられるという。そして終動脈の狭窄、閉塞が腎組織の形態学的变化を引き起こす主な原因であり、尿細管上皮、糸球体の変化は循環障害による二次的な影響だと説明している。また間質には線維化が現われ、これらの進行と共に必然的に高血圧を招き、これがまた種々の血管に影

響を及ぼすとも述べているが、照射後の高血圧発生の機転も未だ明らかではないようである。Redd²⁷⁾は腎皮質の血液の循環障害により renin が遊出し、血漿中の pseudoglobulin と反応し、angiotonin, hypertensinなどの昇圧物質を产生し、このため高血圧が惹起されるのではないかと述べている。

以上本実験においてえられた照射後の腎機能障害発現の本態としては照射による直接の影響、末期における血管の狭窄、あるいは閉塞による循環障害、それによる高血圧の発生とその影響、ならびに血清学的作用など種々の因子が複雑に関与しているのであろう。

先に述べたごとく、腎は従来、他の臓器と比較して放射線感受性が低いとされてきたが、最近比較的小線量での照射後の機能的、あるいは形態学的障害の報告がみられる。動物実験では Upton ら²⁸⁾は 630 R の全身照射で、照射後15カ月生存せる mouse の50%に腎硬化を認め、Moser ら²⁹⁾によると 500 R から腎性高血圧が起り、2,000 R で放射線腎炎、3,000 R で殆んど全てに腎機能不全が起るという。Cosgrove ら⁴⁰は 300 R より 1,200 R の mouse 全身照射により glomerulosclerosis がみられ、1,200 R ではそれが90%に発生するといい、Feine⁵⁾は 2,000 R から 3,000 R の一回照射によって、腎小体の永続的な変化を認めている。また Phillips ら²⁶⁾は mouse を用い、300kVp X 線照射後の腎障害による死亡率の数量化を試みているが、放射線腎障害発現の予測に貴重な資料を提供したものとして注目に値する。

照射後重篤な腎障害をきたした臨床例では Grossman⁷⁾が腹部 2,000 R 照射で、Cogan と Ritter³¹が 1,750 R と 2,500 R で起こしている。Wilson ら³³⁾は上腹部 3,000 R 照射後 8 年経過してから腎障害をきたし死亡した例を報告し、O'Malley²³⁾は同様に幼年時 1,500 R 照射後 20 年経過してから死亡した例を報告しており注目させる。

このように放射線に依る腎障害は充分に長い観察期間をとると、必ずしも過大線量でなくても起き得るものと考えねばならない。この問題が今

まであまり注目されなかつたのは、照射の対象となる患者の原病が悪性腫瘍であるため予後が悪く、腎障害発生以前に基礎疾患のため死亡するものが多いことがその一因であろう。しかしながら悪性腫瘍の早期診断が可能となり、治療技術、治療装置の進歩がめざましい現在、長期生存例が増すことが予想され、照射後の腎障害については今後、clinical entity としてその重要性を認識されてくるであろう。電子線は組織透過力が限定されているため、上腹部照射の際、腎を照射しないという点では有利で、しかも慣用 X 線、⁶⁰Co-γ 線よりも腎に対しては弱く作用し、副作用の点ではこれも有利の条項に入るであろう。この電子線も照射すべき腫瘍の位置、性状などから腎も多少なりとも照射をまぬがれ得ざることもあり、かかる時にも腎機能障害を惹起することがあるため、上腹部照射には綿密なる治療計画と照射後の腎機能の観察が必要であろう。

V 結 論

家兎左腎に 1,000 rads, 2,000 rads および 5,000 rads の 12MeV 電子線を各一回照射し、その後の腎機能を分腎機能として renography にて追究すると同時に組織学的にも検討して次の結論を得た。

1) 12MeV 電子線一回大量照射後の renogram 所見、組織学的所見は概ね線量に比例して高度に、しかも早期に出現した。

2) 1,000 rads 照射群では照射40週後に至るまで、照射側、非照射側共に renogram pattern には変化なく、組織学的にも照射後長期間を経過しても著明な変化は認めなかつた。

3) 2,000 rads 照射群では照射側は初期には一過性の C_M の上昇を認め、その後正常な pattern を呈するが、14週後より機能低下像が現われ、時間の経過と共に徐々に進行し、30週後までには殆んど腎機能廃絶の pattern を呈した。この間、非照射側には機能障害像は認めないが、18週以後には C_M が上昇して照射側の機能障害を代償するかの如き pattern を示すものもあつた。

照射側の組織学的变化は照射後時間の経過と共に

に明瞭となり、20週以後には尿細管上皮の萎縮、消失、間質の結合織の増殖、糸球体の萎縮、血管壁の肥厚などが著明となつた。非照射側では著明な変化は認められなかつた。

4) 5,000rads 照射群では照射側は初期に著明な一過性の C_M の上昇と T_M の延長を認めた後、数週後には高度の機能障害像を示した。非照射側でも数週で高度の機能障害像が認められ、これは照射側よりも早期に現われ、且つ回復する傾向を示した。

組織学的には照射後数週で両側に尿細管上皮の変性、萎縮、糸球体の萎縮、血管壁の肥厚など種々の変化が認められた。しかし、一般に対側の変化は照射側のそれ程著明ではなかつた。

5) 対側にみられる諸変化について、教室の血清学的業績を中心考察を加え、腎細胞毒素作用によるものであろうことを想定した。

稿を終るにあたり、御指導ならびに御校閲いただきました恩師足沢三之介教授、柳沢融教授に心から深謝します。また組織学的検索に関しては本学第一病理学教室矢川寛一教授、renogramに関しては泌尿器科学教室大堀勉教授の御懇篤な御示唆を賜わりました。ここに心からの謝意を表します。

更に色々と助言いただきました本学放射線医学教室の諸兄に深謝いたします。

(本論文の要旨は第32回日本放射線医学会総会において発表した。)

文 献

- 1) Buschke, A. and Schmidt, H.E.: Ueber die Wirkung der Röntgenstrahlen auf Drüsen. Dtsch. med. Wschr., 31 (1905), 495—498.
- 2) Caldwell, W.L., Bosch, A., Thomassen, R.W. and Irrizary, S.: The effects of unilateral renal irradiation on the hippuran I^{131} renogram in rabbit. J. Urol., 98 (1967), 154—158.
- 3) Cogan, S.R. and Ritter, I.I.: Radiation nephritis: A clinicopathologic correlation of three surviving cases. Am. J. Med. 24 (1958), 530—534.
- 4) Cosgrove, G.E., Upton, A.C. and Smith, L.H.: Radiation glomerulosclerosis and other late effect: Influence of radiological factors and AET. Rad. Res., 25 (1965), 725—735.
- 5) Feine, U.: Experimentelle Untersuchungen zur Entstehung des akuten und des späten Strahlenschadens an die Niere. Strahlentherapie., 108 (1959), 408—420.
- 6) Fuller, J.B. et al.: Comparison of biological effects of whole-body irradiation with 22.5 MeV X-rays, 18 MeV electrons, and 400 KeV X-rays, in the rat. Rad. Res., 3 (1955), 423—434.
- 7) Grossmann, B.G.: Radiation nephritis. J. Pediat., 47 (1955), 423—433.
- 8) 浜田邦彦：腎クリアランスに関する研究、第Ⅱ編、家兎腎のX線照射後に於ける腎変化と腎クリアランス、泌尿紀要, 10 (1964), 3—26.
- 9) Hirakawa, A. and Corcoran, A.C.: I^{131} -o-iodo-hippurate excretion and quantitative formulation of the radioisotope renogram as indices of bilateral and unilateral renal function. J. Lab. Clin. Med. 61 (1963), 795—807.
- 10) 星野楨一：放射線腎障害の Radioisotope Renography による研究、岩手医誌, 25 (1973), 240—254.
- 11) Huang, K.C., Almand, J.R. and Hangan, L.A.: Effects of total body x-irradiation on hepatic and renal function in Albino rat. Rad. Res., 1 (1954), 426—436.
- 12) 加藤弘道：腎臓レ線照射に際して產生する自家抗体の腎組織呼吸に及ぼす影響に関する実験的研究、日医放誌, 19 (1960), 2416—2458.
- 13) 古賀 充：200kVp X線、Co-60γ線、15 MV X線および15 MeV 電子線間の等効果比および等線量比（腎臓ならびに胸腺の重量およびDNA-p, DNA-p を指標にして）福岡医誌, 53 (1963), 309—325.
- 14) Linser, C. and Baermann, H.: Über die lokale und allgemeine Wirkung der Röntgenstrahlen. Redd 27) より引用。
- 15) Luxton, R.W.: Radiation nephritis. Quart. J. Med., 22 (1953), 215—242.
- 16) 曲淵參次：Radioisotope renography による放射線腎障害の実験的研究、岩手医誌, 25 (1973) 505—515.
- 17) Maier, J.G. and Casarett, G.W.: Pathophysiological aspect of radiation nephritis in dog. Rubin 28) より引用。
- 18) Mendelsohn, M.L. and Caceres, E.: Effects of x-ray to the kidney on the renal function of the dog. Am. J. Physiol., 173 (1954), 351—354.
- 19) 南 武：Radioisotope Renogram について、診断と治療, 50 (1962), 1909—1922.
- 20) 森谷靖夫：腎臓レ線照射の生物学的間接作用

- の血清学的研究。日医放誌, 18 (1958), 917—941.
- 21) Moser, F., Sarre, H., Hein, C. und Meiching, H.J.: Die experimentelle Bestrahlungsnephritis bei Kanichen. Strahlentherapie., 114 (1961), 76—93.
- 22) 岡村重昭, 中村 寛, 古賀 充: 睾丸重量を指標とした 200 kVp X線, $^{60}\text{Co}-\gamma$ 線, 15MV X線及び15 MeV 電子線の生物学的効果比率, 第 I 報, 局所照射の場合。日医放誌, 23 (1974) 189—193.
- 23) O'Malley, B., D'Angio, G.J. and Vawter, G.F.: Late effects of roentgen therapy given in infancy. Am. J. Roentgenol., 89 (1963), 1067—1073.
- 24) 鶴海良彦: ラジオアイソトープ・レノグラムの研究。日医放誌, 25 (1963), 1067—1074.
- 25) Peterson, E. et al.: The relative biological efficiency of 4 MeV and 300 kV radiations. III. Experiments on organ weight loss and 50 percent mortality in mice. Brit. J. Radiol., 30 (1957), 343—347.
- 26) Philips, T.J. and Ross, G. A quantitative technique for measuring renal damage after irradiation. Radiology., 109 (1973), 457—462.
- 27) Redd, B.L.: Radiation nephritis: Review, Case report and animal study. Am. J. Roentgenol., 83 (1960), 88—106.
- 28) Rubin, P. and Casarett, G.W.: Clinical Radiation Pathology, 1st ed., W.B. Saunders company, Philadelphia, London and Toronto, 1968, 293—333.
- 29) 佐々木 慧: 腎X線照射に際する自家抗体の生体組織内抗原との結合に関する I^{131} 標識による検索, 日医放誌, 19 (1959), 362—381.
- 30) Schulman, N. and Johson, P.M.: Scintillation imaging in generalized and localized radiation nephritis. Radiology., 109 (1973), 639—642.
- 31) Schulz, O.E. and Hoffmann, R.S.: Zur Wirkungsweise der Röntgenstrahlen. Redd 27) より引用。
- 32) Smith, L.H. and Boss, W.R.: Effects of x-irradiation on renal function of rat. Am. J. Physiol., 188 (1957), 360—370.
- 33) 武田祐作: ラジオアイソトープ・レノグラムによる家児照射腎機能に関する研究, 福島医誌, 20 (1970), 257—270.
- 34) 足沢三之介: 生体に対する放射線作用の血清学的研究, 日医放誌, 17 (1957), 466—497.
- 35) 足沢三之介, 柳沢融: 放射線腎障害のアイソトープ・レノグラムによる検索, 岩手医誌, 17 (1965), 351—357.
- 36) 津崎孝道: 実験用動物解剖学, 鬼籠, 金原出版, 東京, 1954, 132—137.
- 37) Upton, A.C. and Furth, J.: Nephrosclerosis induced in mice by total body irradiation. Fed. Proc., 13 (1954), 445—445.
- 38) Wilson, C., Ledingham, J.M., Cogan, M.: Hypertension following x-irradiation of kidneys Lancet., 1 (1958), 9—16.
- 39) Winter, C.C.: A clinical study of a new renal function test: The radioactive Diodrast renogram. J. Urol., 76 (1956), 182—196.
- 40) 柳沢 融, 中村守男, 戸田 宏, 足沢輝夫, 曲淵次次: 放射線腎障害のアイソトープ・レノグラムによる検索, 一侧腎大量一回照射の影響, 医学と生物学, 69 (1964), 28—32.