

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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/15359">https://hdl.handle.net/11094/15359</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

# 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 Baermann<sup>14)</sup> 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 Hoffmann<sup>31)</sup>, Buschke と Schmidt<sup>12)</sup> 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 Luxton<sup>15)</sup> は辜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<sup>8)11)18)32)</sup> がみられるようになってきた。しかし分腎機能をもつて系統的に追求した報告は見当たらないようである。

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 Casarett<sup>17)</sup>, 柳沢ら<sup>40)</sup>, 足沢と柳沢<sup>35)</sup>, Caldwell ら<sup>2)</sup>, 篤海<sup>24)</sup>, 武田<sup>33)</sup>, 星野<sup>10)</sup>, 曲淵<sup>16)</sup> らであるが、これらの報告はX線あるいは<sup>60</sup>Co- $\gamma$ 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たらないようである。

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も多い。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も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 Urografin を静注し、位置決め装置を用い、透視下に左腎が4×5 cm<sup>2</sup> 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標準線量計(<sup>60</sup>Co- $\gamma$ 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

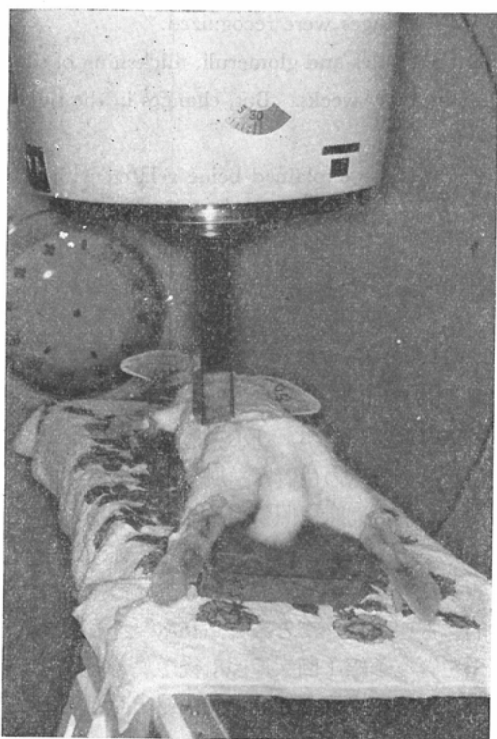


Fig. 1. Method of irradiation. Rabbits were fixed on the exposure table in prone position and were exposed to 12 MeV electrons under the thio-penthalnatrium anesthesia.

た。

照射方法は被検家兎を thio-penthalnatrium にて浅麻酔施行後腹臥位に固定，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圧放射線発生装置 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回照射を行なった。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UTC12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"φの cylindrical hole 型のものを用いた。

Renogram 描写方法は家兎を thio-penthalnatrium 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コノ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  $^{131}\text{I}$ -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  $^{203}\text{Hg}$ -chlormerodrinを耳静脈より注入し，約1時間後に thio-penthalnatrium 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"φ×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。

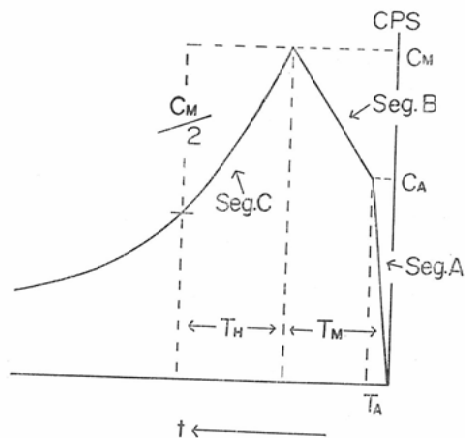


Fig. 2. Schema of a normal renogram.

- Seg. A: vascular segment
- Seg. B: secretory segment
- Seg. C: excretory segment
- C<sub>A</sub>: appearance height
- C<sub>M</sub>: peak height
- T<sub>A</sub>: time from injection to appearance
- T<sub>M</sub>: time from injection to peak
- T<sub>H</sub>: time from peak to 50% of peak

### 5. Renogram 曲線の解析

Renogram 曲線の解析は Winter<sup>89)</sup>, 南<sup>19)</sup>らに従った。Fig. 2 の縦軸は CPS 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 <sup>131</sup>I-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 <sup>131</sup>I-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<sub>A</sub>: Seg. A の最高計測値

C<sub>M</sub>: Seg. B の最高計測値

T<sub>A</sub>: A 点に達するまでの所要時間

T<sub>M</sub>: B 点に達するまでの所要時間

T<sub>H</sub>: 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<sup>9)</sup> が提唱する renogram index をもつて、定量的評価を行なった。Renogram index の算出法は Fig. 3 に示すとおり  $\frac{(B-A)^2 + (B-C)^2}{B^2}$

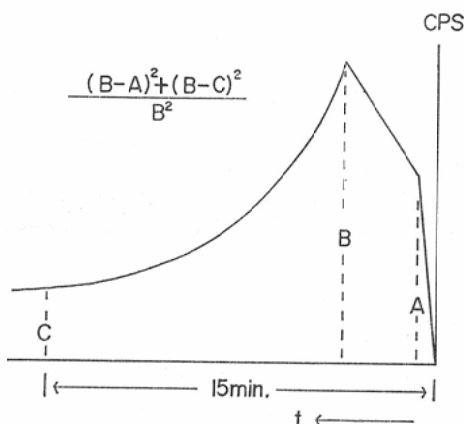


Fig. 3. The renogram index proposed by Hirakawa.

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 曲線の場合は B=C とした。このほか、前出の C<sub>M</sub>, T<sub>M</sub> あるいは T<sub>H</sub> という表現で renogram 曲線の評価を行なった部分もある。

### 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、ヘマトキシリン・エオジン染色、パス染色、ワンギーソン染色、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)

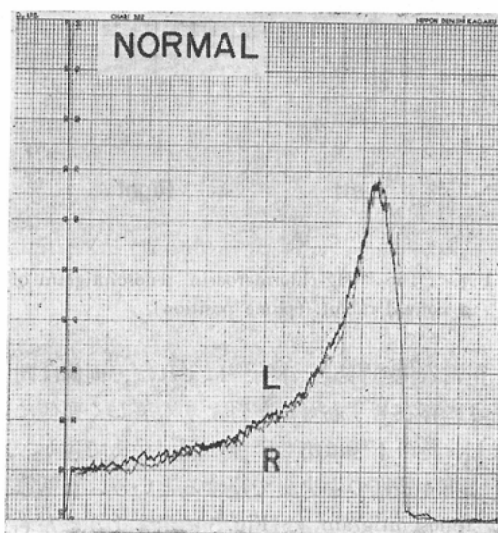


Fig. 4. The <sup>131</sup>I-Hippuran renogram of a normal rabbit.

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部分より成立っている。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 (CPS), および時間成分は次のとおりである。

C<sub>A</sub>: 0.3~ 0.6 × 200 CPS

C<sub>M</sub>: 0.6~ 0.8 × 200 CPS

$T_A$  : 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  $0.687 \pm 0.063$  であつた.

2) Renoscintigramについて (Fig. 5)

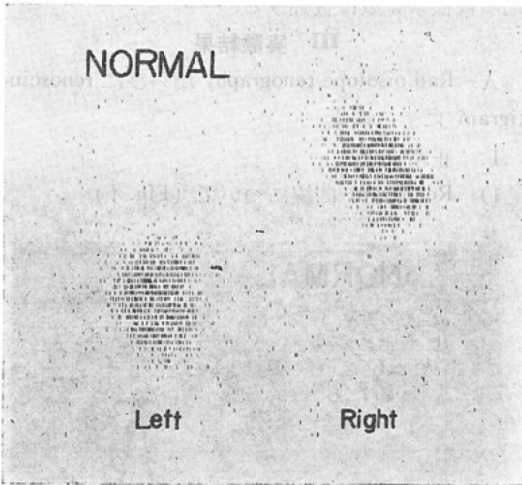


Fig. 5. The  $^{203}\text{Hg}$ -chlormerodrin renoscintigram of a normal rabbit. (prone position)

正常家兎の腎臓は津崎<sup>36)</sup>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

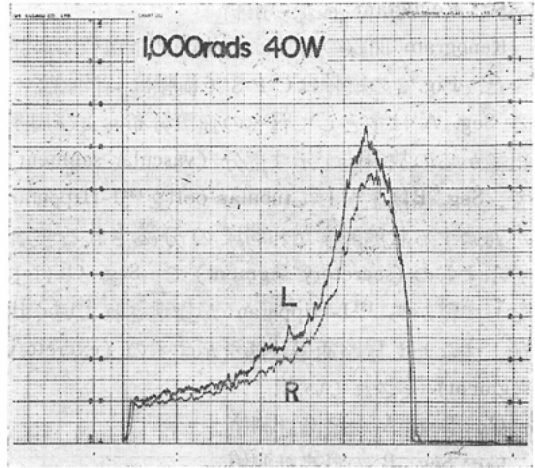


Fig. 6. Forty weeks after 1,000 rads irradiation. Both renograms show no abnormalities.

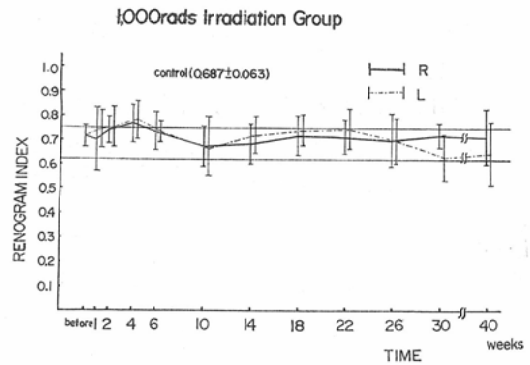


Fig. 7. Changes of the renogram index after 1,000 rads irradiation. The renogram index of the both sides show almost normal value in 40 th week.

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

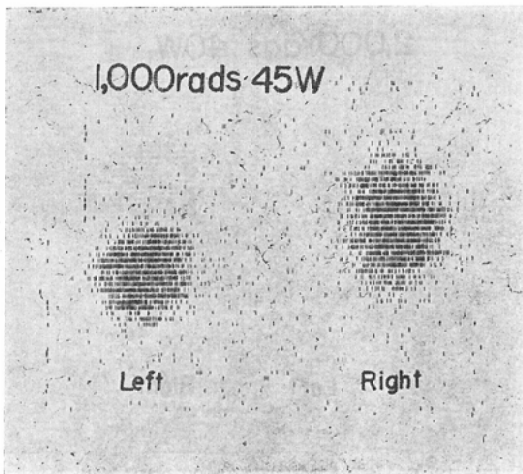


Fig. 8. Forty-five weeks after 1,000 rads irradiation. No changes are noticed in the renoscintigram.

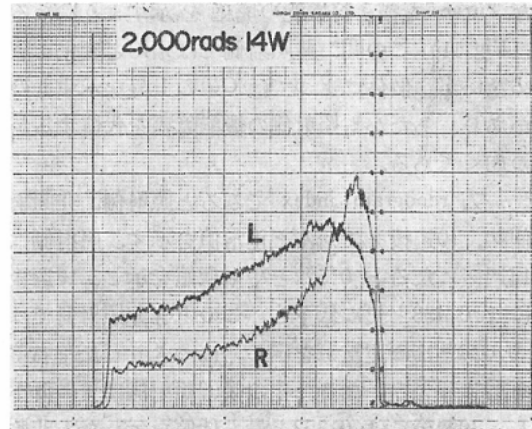


Fig. 10. Fourteen weeks after 2,000 rads irradiation. The left renogram shows a decrease in  $C_M$  and prolongation of  $T_M$  and  $T_H$ . The right renogram shows a normal pattern.

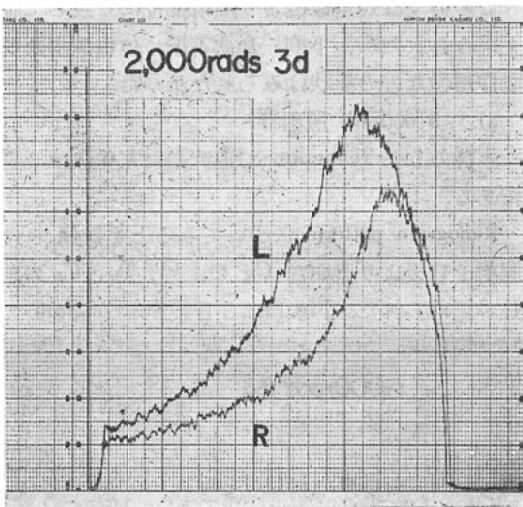


Fig. 9. Three days after 2,000 rads irradiation. The left renogram shows a more increase in  $C_M$  than that of the right renogram which shows a normal pattern.

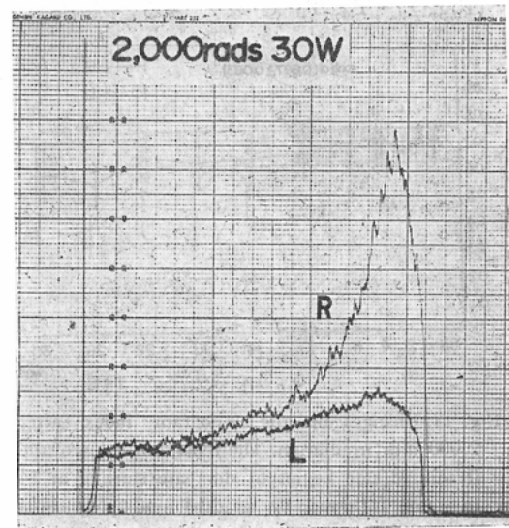


Fig. 11. Thirty weeks after 2,000 rads irradiation. The left renogram shows a remarkable decrease in  $C_M$  and remarkable prolongation of  $T_H$ , namely, a severe obstruction pattern. The right renogram shows an increase in  $C_M$  compensating the left renal function which is injured.

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。

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 の移行部が尖鋭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  $C_M$  の低い平担

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

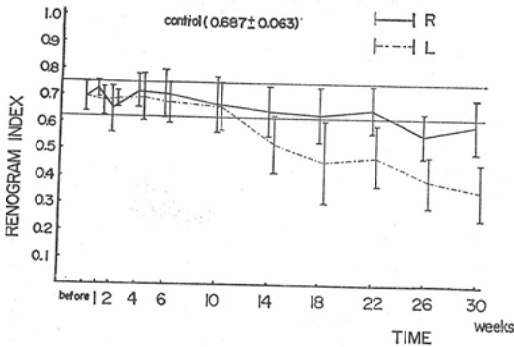


Fig. 12. Changes of the renogram index after 2,000 rads irradiation. The renogram index of the irradiated side begins to decrease starting at 14 th week, followed by gradual and progressive decrease. The renogram index of the non-irradiated side shows mild decrease at 26 th and 30 th week.

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  $T_M$ ,  $T_H$  はいず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つた。

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

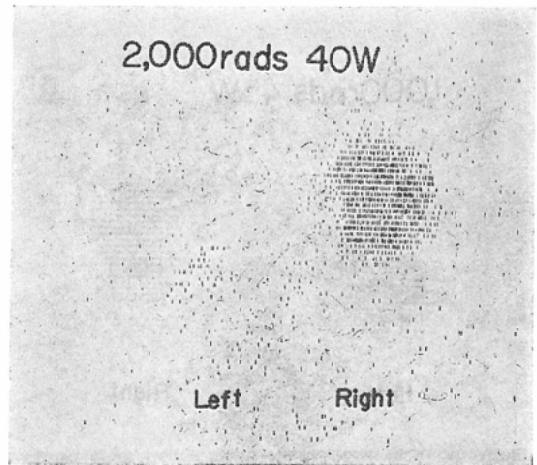


Fig. 13. Forty weeks after 2,000 rads irradiation. The renoscintigram shows that the left kidney had a poor uptake of  $^{203}\text{Hg}$ -chlomerodrin while the right kidney had a normal uptake.

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

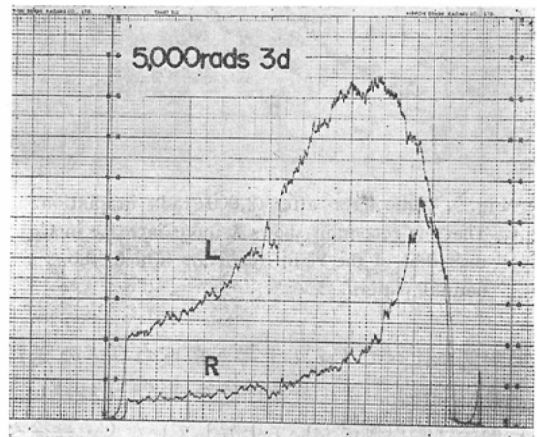


Fig. 14. Three days after 5,000 rads irradiation. The left renogram shows a remarkable increase in  $C_M$  and prolongation of  $T_M$ . The right renogram shows a normal pattern.



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 の変化は徐々に, 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).

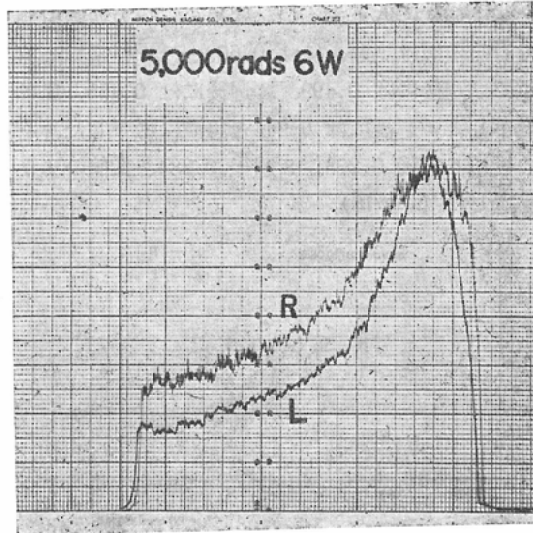


Fig. 16. Six weeks after 5,000 rads irradiation. The right renogram returns to the almost normal pattern. The left renogram shows a normal pattern.

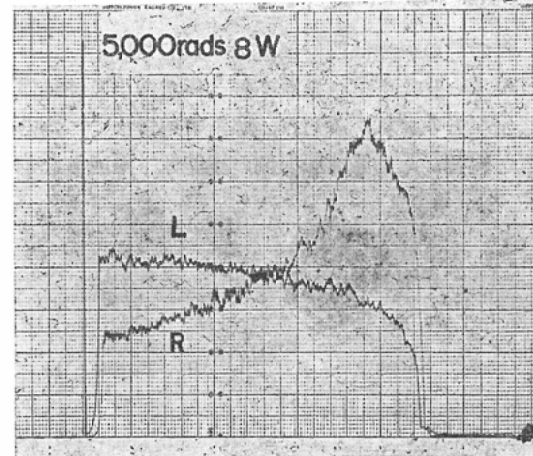


Fig. 17. Eight weeks after 5,000 rads irradiation. The right renogram returns to the almost normal pattern. The left renogram shows a decrease in  $C_M$  and an absence of Seg. C. (The renograms shown in Fig. 15,16 and 17 were obtained in the same rabbit.)

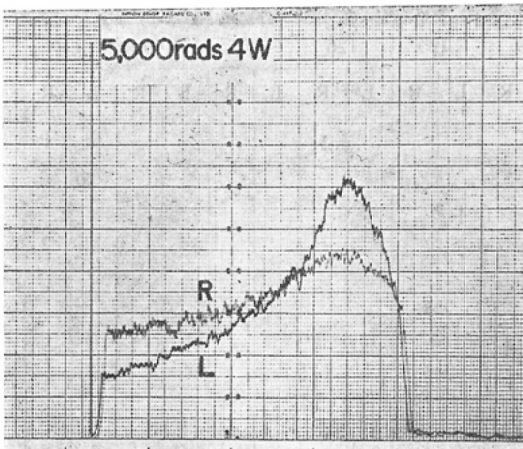


Fig. 15. Four weeks after 5,000 rads irradiation. The right renogram shows a decrease in  $C_M$  and a delayed Seg. C, while the left renogram shows a pattern similar to the normal pattern.

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



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	L	R
Capsule	Thickening							+		+				+	+	+	+	+	+
	Swelling																		
Renal Corpuscles	Hyperemia	+		+	+	+	+			+	+	+						+	+
	Atrophy													+	+	+	+		
	Thickening of Bowmans' Capsule													+	+	+	+	+	+
	Degeneration																		
Tubules	Atrophy							+				+		+	+	+		+	+
	Swelling																		
	Hyperemia	+	+	+	+	+	+			+	+	+	+					+	+
Interstitium	Thickening							+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	Edema							+	+					+	+	+	+	+	+
	Fibrosis													+	+	+	+	+	+
	Vessel																		

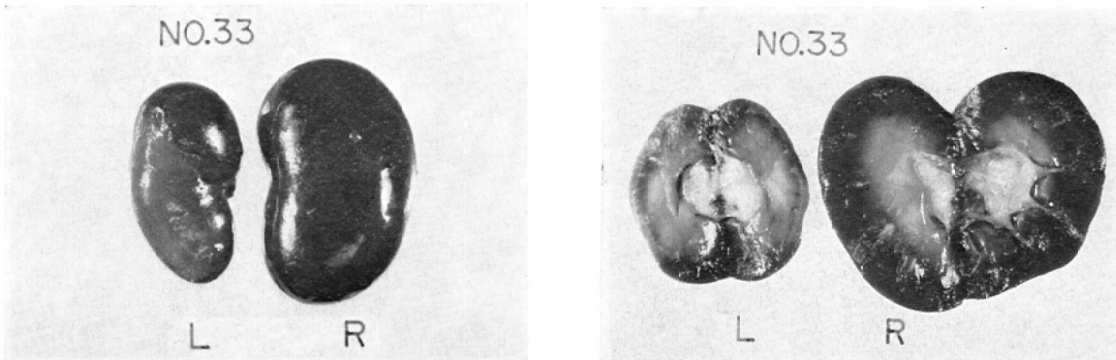


Fig. 19. Macroscopic findings of the kidneys (fourty-nine weeks after 2,000 rads irradiation). The left kidney is, namely, a contracted kidney and its cortex is very thin. On the contrary, the right kidney shows compensatory hypertrophy.

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、ボーマン囊、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週後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、ボーマン囊の肥厚、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	L	R	
Capsule	Thickening							+							+	+	+	+	+	
Renal Corpuscles	Swelling																			
	Hyperemia	+	+	+	+	+	+	+	+					+	+				+	
	Atrophy							+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	
	Thickening of Bowman's Capsule													+						
Tubules	Degeneration													+	+	+	+	+	+	
	Atrophy							+		+	+			+	+	+	+	+	+	
	Swelling													+				+	+	
Interstitialium	Vessel	Hyperemia	+		+	+	+	+	+		+	+	+							
		Thickening																		
		Edema									+	+	+							
		Fibrosis									+	+	+							+

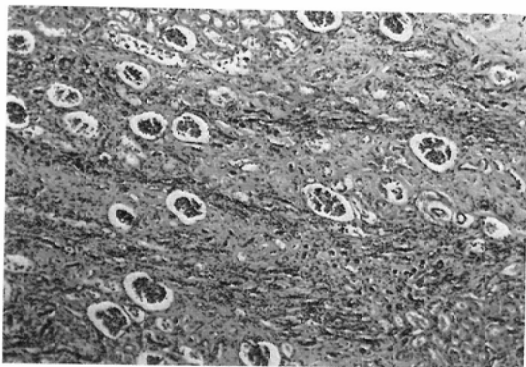


Fig. 20. Microscopic findings of the kidney (twenty weeks after 2,000 rads irradiation). Atrophy and loss of majority of the tubules, atrophy of the glomeruli and fibrosis of the interstitium are seen in the irradiated kidney. H.E. stain.

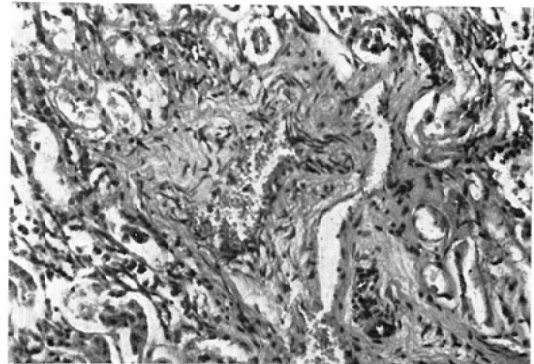


Fig. 21. Microscopic findings of the kidney (twenty weeks after 2,000 rads irradiation). Thickening of the vessel wall is seen in the irradiated kidney. H.E. stain.

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

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った。10~11週後になると照射側では上記の変化は一層著明とな

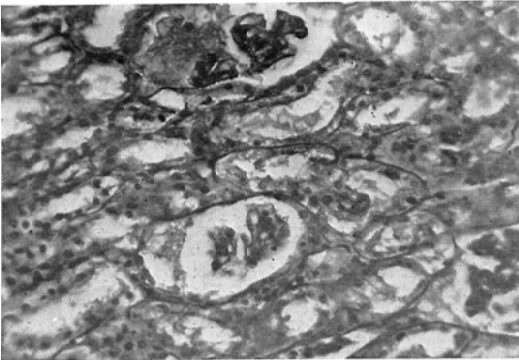


Fig. 22. Microscopic findings of the kidney (ten weeks after 5,000 rads irradiation). Atrophy of the tubules and glomeruli, and protein mass in the glomerular lumen are seen in the irradiated kidney. PAS stain.

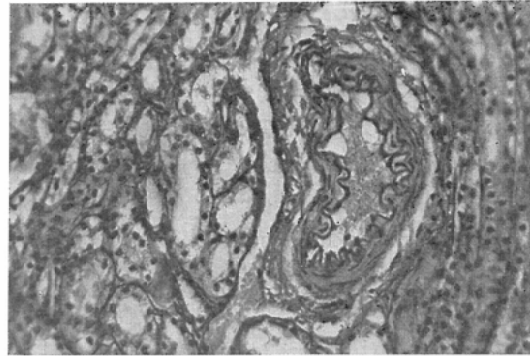


Fig. 24. Microscopic findings of the kidney (ten weeks after 5,000 rads irradiation.) Thickening of the vessel wall and atrophy of the tubules are seen in the non-irradiated kidney. PAS stain.

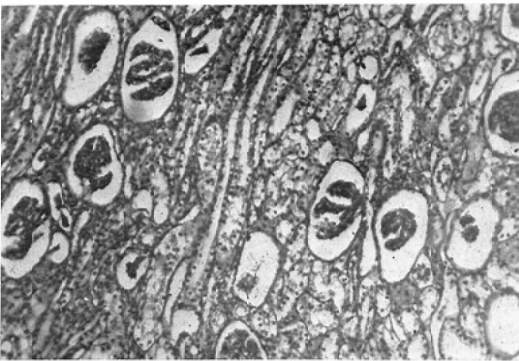


Fig. 23. Microscopic findings of the kidney (ten weeks after 5,000 rads irradiation). Atrophy of the tubules and glomeruli, and hyaline cylinders in the wide tubular lumen are seen in the non-irradiated kidney. PAS stain.

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しても種々の研究報告がみられる<sup>11)18)32)</sup>.

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ってきた.

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, 临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出来るので極めて秀れた検査法といえ

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った. 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

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 $^{60}\text{Co}$ - $\gamma$ 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 $^{60}\text{Co}$ - $\gamma$ 線に比して、局限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出来る。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、それが正常に回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、教室の曲瀧<sup>16)</sup>、星野<sup>10)</sup>らの成績と同様であり、6 MV X線で実験した武田<sup>33)</sup>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、この点曲瀧<sup>16)</sup>と同意見をもっている。ただ、慣用X線、 $^{60}\text{Co}$ - $\gamma$ 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。曲瀧<sup>16)</sup>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、 $^{60}\text{Co}$ - $\gamma$ 線でも鴛海<sup>24)</sup>、星野<sup>10)</sup>もほぼ同様の成績を報告している。Maier と Ca-

sarett<sup>17)</sup>は犬の実験で同じ $^{60}\text{Co}$ - $\gamma$ 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<sup>33)</sup>は6 MV X線では7カ月までは両側に変化はないが、10カ月目に照射側にはじめて変化がみられたという。

このように、慣用X線、 $^{60}\text{Co}$ - $\gamma$ 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。Fuller<sup>62)</sup>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<sup>13)</sup>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<sup>22)</sup>は辜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、Pater-son<sup>25)</sup>は4 MV X線では300kVp X線を基準とし、脾重量、辜丸重量減少を指標とすれば、それぞれ0.858、0.923という。

何れにせよ、高エネルギー放射線の方が慣用X線、 $^{60}\text{Co}$ - $\gamma$ 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 $^{60}\text{Co}$ - $\gamma$ 線照射の場合よりも武田<sup>33)</sup>や著者の実験で変化が軽度なものは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は、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えた。照射40週後の renoscintigramでは照射側に $^{203}\text{Hg}$ -chlormerodrinの集積は殆んど認められない。これに関して、Schulman と Johnson<sup>30)</sup>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淵<sup>16)</sup>、星野<sup>10)</sup>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、ポーマン囊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淵<sup>16)</sup>は家兎 2,000, 5,000 R で認められたといい、Caldwell ら<sup>2)</sup>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<sup>10)</sup>も <sup>60</sup>Co- $\gamma$  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<sup>10)</sup>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、<sup>60</sup>Co- $\gamma$  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<sup>33)</sup>もこの点については触れておらず、単なる線量分布、RBEの差のみで説明することは出来ないのではあるまいか。

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<sup>34)</sup>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<sup>26)</sup>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<sup>29)</sup>は <sup>131</sup>I 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。曲淵<sup>16)</sup>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徴しても、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<sup>2)</sup>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述べ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<sup>34)</sup>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いてあたか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つ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<sup>17)28)</sup>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変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

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。Redd<sup>27)</sup>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 などの昇圧物質を産生し、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<sup>28)</sup>は 630 R の全身照射で、照射後15ヵ月生存せる mouse の50%に腎硬化を認め、Moser<sup>29)</sup>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ふ。Cosgrove<sup>4)</sup>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%に発生するといふ。Feine<sup>5)</sup>は 2,000 R から 3,000 R の一回照射によつて、腎小体の永続的な変化を認めている。また Phillips<sup>26)</sup>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注目し値する。

照射後重篤な腎障害をきたした臨床例では Grossman<sup>7)</sup>が腹部 2,000 R 照射で、Cogan と Ritter<sup>3)</sup>が 1,750 R と 2,500 R で起こしている。Wilson<sup>30)</sup>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'Malley<sup>28)</sup>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り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、腎障害発現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、<sup>60</sup>Co- $\gamma$  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 1,000rads, 2,000rads 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) 1,000rads 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) 2,000rads 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。

照射側の組織学的変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に考察を加え、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 Strahlenschandens 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) 星野禎一: 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産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-60 $\gamma$ 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 (脾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) 曲淵参次: 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.: Pathophysiologic 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 光: 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 (1924) 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) 鴛海良彦: 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) Perterson, 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.I. 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  $\text{I}^{131}$  標識に依る検索, 日医放誌, 19 (1959), 362—381.
  - 30) Schulman, N. and Johoson, 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兎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, 兎編, 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, 曲淵参次: 放射線腎障害のアイソトープ・レノグラムによる検索, 一側腎大量一回照射の影響, 医学と生物学, 69 (1964), 28—32.