



Title	トロトラストによる肝変化の実験的研究
Author(s)	金田, 弘; 小林, 孝俊
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1966, 25(10), p. 1238-1241
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15608
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

トトロラストによる肝変化の実験的研究

京都府立医科大学放射線医学教室（主任：金田弘教授）

金 田 弘 小 林 孝 俊

（昭和40年7月5日受付）

Histological Changes of the Rabbits' Liver with the Lapse of Time after the Thorotrast Intravenous Injection

by

H. Kaneda and T. Kobayashi

Department of Radiology, Kyoto Prefectural University of Medicine

The purpose of this paper is to study the effects of thorotrast administration on the liver of rabbits after a lapse of time.

A thorotrast solution of 2 ml. per kg. of body weight was divided into three equal doses and was injected intravenously on three consecutive days.

The radiological and histological examinations were performed several times from one day to two years and three months after thorotrast administration.

Experimental results were as follows:

Roentgen examination of the rabbits' abdomen one hour after thorotrast administration revealed homogeneously scattered shadows which were located in the liver and spleen. Progressively these shadows in the liver became unhomogeneous and reticular.

Thorotrast was deposited in the Kupffer cells in the sinusoid, in the liver cells and generally throughout the sinusoid from one to two months after thorotrast administration.

At that time the Kupffer cells were swollen and rounded, but no remarkable injuries were seen in the hepatic parenchyma.

After three months, the thorotrast granules deposited in the Kupffer cells were gathered together in the sinusoid and moved to Grisson's capsule. At the same time an increase of connective tissue in the liver and a atrophy of liver cells were slightly seen.

With continued lapse of time, a high degree of atrophy of liver cells and marked fibrosis in the liver were noticed.

At twenty-six months after the initial thorotrast administration, the following remarkable changes were observed.

A well-marked atrophy of liver cells and proliferation of connective tissues of the liver were noticed and scattered nodular proliferations of the liver cells were seen.

Another specimen revealed many proliferations of the bile duct which were gathered together in the liver.

緒 言

1929年 Oka, Radt が二酸化トリウムを用いて肝脾造影に成功して以来、二酸化トリウム製剤であるトロトラストはその卓越せる造影効果のゆえに、肝脾造影法としてはもとより血管撮影その他ひろく臨床面に用いられるに至つた。

トロトラストを生体に投与した場合にトリウムの放射能の生体に及ぼす影響、殊に人体においては注射後10~30年の潜伏期を経て、トロトラストの沈着部位である肝臓に悪性腫瘍の発生をみた報告がすくなくなく、また実験的にも動物に腫瘍を発生せしめた報告が散見される。

著者はトロトラストの肝臓に与える障害を研究する目的にて、トロトラスト注射後の家兎肝臓の経時的变化を、レ線のおよび Autoradiography を用いて組織学的に、2年以上の長期間にわたり観察し、興味ある所見を得たのでここに報告する。

I. 実験方法

実験動物として生後3カ月の家兎30匹を用いた。

飼料としては豆腐粕を主として、若干の新鮮なる野菜を与えた。

トロトラストの投与方法は、家兎の耳静脈より体重1kgあたり2ml. を3日間に分割注射した。注射後家兎の腹部レ線撮影によりトロトラストの肝臓および脾臓への沈着を確認した。

組織学的検索は経時的に行ない、試験切除にさいしてはラボナール麻酔をほどこしたのち開腹し、肝臓の一部を切除した。また経過観察中に死亡したものについても肉眼的および組織学的検索を行なつた。ラボナール使用量は原則として体重1kgあたり0.1gとし、蒸留水5ml. に溶解したものを殿筋内に注射した。

組織切片の作成にあつては、カルノア固定液を使用し、3時間ないし5時間固定したのち直ちに95%アルコールにて6時間、100%アルコールにて12時間脱水し、キシロールに20分間浸した。

トロトラスト沈着部位を検討する目的にて Autoradiography を用い、 α 飛跡によりトロトラストの沈着部位を追求した。Autoradiography は

Stripping 法を採用した。感光材料としては、さくらオートラジオグラフィ用ストリッピングフィルム NR-MI を使用した。フィルムを暗室内に於て冷水中に数分間つけたのち、セルロイド板より膜面を剝離し、組織切片の上に被せ、乾燥剤を用いて一昼夜乾燥したのち、乾燥剤とともに箱に入れ、完全に遮光したうゑ摂氏5°Cの冷蔵庫に保存した。露出時間は1週間、2週間、3週間および4週間とした。

現像液はコニドールXを用い、20°Cにて5分間現像した。定着はコンフィックスで5分、水洗15分後、室温に一昼夜放置し乾燥させた。

以上の処理の後、組織切片と感光膜をスライドガラス面より一括剝離し、感光膜の上に組織切片がのるように反転し、さらに乾燥させたのち染色した。染色方法はヘマトキシリン・エオジン、ヘマトキシリン・ギムザおよびエラスチカワンギソン染色法を用いた。

肝臓陰影の経時的变化については注射後1カ月より12カ月までは毎月1回、その後は4カ月に1回レ線撮影を行なつた。

II. 検査成績

1) レ線所見

トロトラスト第1回注射30分後に於ける家兎の腹部レ線検査では、未だ肝・脾は造影されないが、1時間後には淡い均等陰影として認められる。第3回注射後には肝・脾は均等にして濃厚な陰影として示現される。

20例についてトロトラスト注射後の家兎肝臓および脾臓陰影の変化を経時的に観察した。

肝臓に於ては、トロトラストの陰影は初め均等濃厚陰影として見られるが、漸次網状のより濃厚な陰影に変化する。この時期をレ線的に追求すると、20例中18例(90%)は6カ月より10カ月の間に軽度の不均等網状陰影を示すにいたつたが、その中6例ずつは6カ月および9カ月後に認められた。注射後5カ月にしてすでに同様の所見を得たものおよび11カ月後に同様のレ線陰影を示したものはそれぞれ1例ずつに認められた。

1年以上経過を観察しえた7例についてみると、時間の経過とともに、肝臓陰影の不均等網状

化はさらに著明となり、肝臓陰影の変形がみられるにいたる。

2年2カ月生存し得た3例にありては、肝臓陰影の不均等網状化と、肝臓辺縁の凹凸不整、さらにまた極端な肝臓陰影の変形を示すにいたつた。

脾臓に於ては、注射後早期にありては脾臓に造影されたトロトラストは濃厚均等の陰影を示すが、次第に斑点状の陰影へと変化する。その時期は、肝臓に於ける場合とほぼ同様であるが、肝臓に示される陰影の変化ほどその移行は著明でない。

2) Autoradiography の所見

露出時間は、2週間ないし3週間がよい。3週間以上の露出では、 α 飛跡の数が多く、トロトラストが塊状をなしている部位に於いては組織学的な変化を検索する上に不便である。実験の過程に於ける暗室内での操作には、もつとも光に注意し、安全光さえも使用せず、かつ不必要に感光材の膜面に手を触れないようにし、膜面を剝して組織切片に被せる操作はすべて水中で行なつたので、かぶりは認められなかつた。組織切片の染色にさいしては、あらかじめ感光剤の膜面と組織切片を水中に於て一括剝離し、組織切片が膜面の上ののるようにして染色したので、染色は比較的容易に行ないえた。

検鏡により、クツパー星細胞、Sinusoid、グリソン氏鞘および肝細胞より α 飛跡が著明に認められた。

3) 組織学的所見

トロトラスト静脈内注射後、10分より26カ月にいたる肝臓の組織学的変化は次のごとくである。

10分：トロトラストは肝臓のクツパー星細胞にその大半が分布し、そして一部は肝細胞中にも認められ、Sinusoid 中にもかなりのトロトラストがみられることが Autoradiography によつて認められた。クツパー星細胞のほとんどは、トロトラストを摂取して円形に膨大化している。肝実質・間質には変化を認めなかつた。

2日：肝実質、間質に著変は認められなかつた。

14日：トロトラストを摂取して円形膨大化したクツパー星細胞は Sinusoid に於て数個ずつ集合している。肝実質、間質には変化がみられなかつた。

1カ月半：肝細胞の萎縮像がところどころに認められ、間質に単核細胞の浸潤が見られる。

2カ月半：クツパー星細胞は次第に集団をなし、一つの塊となつて認められる。クツパー星細胞一つ一つについてみると、トロトラストを摂取して円形に膨大化しているが細胞核は正常である。肝実質についてみると、1例に於て多数の単核細胞の浸潤をみとめたが、その周囲に特にトロトラストが多数集まっている所見はみられなかつた。他の2例に於ては肝実質、間質ともに変化は認められなかつた。

4カ月：クツパー星細胞は Sinusoid に塊状をなして認められるが、トロトラストは次第にグリソン氏鞘に増加する傾向を示している。肝細胞には軽度の萎縮像がみられる。

6カ月ないし6カ月半：グリソン氏鞘にトロトラストの沈着量が増加し、多数の単核細胞が認められ結合織も増加している。肝細胞の萎縮がみられた。

8カ月：注射直後、トロトラストを摂取したクツパー星細胞は Sinusoid にはほぼ均等に分布していたが、この時期には多数のクツパー星細胞が集合して塊をなし、グリソン氏鞘に於てもトロトラストが集まる傾向を示した。間質には結合織原細胞の増殖がみられ、肝細胞には萎縮がみられた。

12カ月：肉眼的には、肝辺縁の不整が認められるが肝表面は平滑であつた。組織学的には、肝細胞の萎縮と肝実質への白血球浸潤が認められ、間質に結合組織の増殖が著明である。

20カ月：トロトラストは同一肝葉中に於ても、きわめて密に集まるところと、比較的まばらに分布するところがある。肝細胞の萎縮と著明な結合織の増殖がみられる。

26カ月：トロトラスト注射後この時期まで生存した3例について検索した。

肉眼的には、全例に肝葉の変形がみられ、肝の表面は凹凸不整で無数の白色斑が認められた。肝

辺縁は数mmの幅で灰白色調の層が肝辺縁にそつて存在し、極めて硬く針の刺入も容易ではなかつた。また1例に於て一つの肝葉は正常のものに比して $1/2$ にその容積を減じていた。

組織学的には、全例に結合織の増殖が著明で、肝細胞の萎縮が極めて高度な部位と、結合織に囲まれているが肝細胞の萎縮は比較的軽度な部位とが混在している像がみられた。肝被膜に接した部位にはトロトラストの沈着が強く、結合織の増殖は高度であつた。次に3例を個々についてみると、1例に於ては極めて注目すべき所見として、間質結合織の増殖は他の2例と比較すると軽度であるが、肝実質内に多数の結節状の肝細胞増殖がみとめられた。細胞の配列は不規則でところどころに紡錘形の核を有するクツパー星細胞と思われる細胞も認められる。この増殖した肝細胞の核に異型性はみられないが、細胞核の濃縮した像が散見される。結節状の細胞増殖に接した周囲の肝細胞は、明らかに圧迫され萎縮しており、この所見は一般にみられる肝細胞の再生像と異なっている。しかしこの結節状の細胞増殖のみられる附近に、特にトロトラストが多数沈着している所見はみられなかつた。他の1例に於ては第1例と同様に強い結合織の増殖がみられ肝硬変の所見を呈し、一部に数多くの肝胆管の増生像が認められた。残る1例に於ては前2例にみられる如き特異な所見は認められないが、結合織の強い増殖と肝細胞の萎縮像を示した。

III. 結論

実験動物としては生後3カ月の家兎30匹を使用した。家兎の耳静脈より体重1kgあたり2ml.のトロトラストを3日間に分割注射し、注射後家兎の腹部レ線撮影によりトロトラストの肝・脾への沈着を確認したのち、家兎肝臓の経時的変化をレ線のおよびAutoradiographyを用いて組織学的に観察した。

1) レ線的には、トロトラストは第3回注射直後すでに肝および脾に濃厚均等な陰影として認められる。トロトラストの陰影は注射後6カ月にして不均等網状を呈するにいたり、2年以上経過を観察した3例に於ては、肝臓に示現されたトロト

ラストの陰影はより不均等網状となり、肝陰影は変形を示すにいたる。

1) Autoradiographyの所見は、トロトラストの多くはクツパー星細胞に、その一部は肝細胞に分布し、またSinusoidに散在していることが α 飛跡によつて確認することが出来た。

3) 組織学的には、注射後10分にしてすでにトロトラストはクツパー星細胞に分布し、その一部は肝細胞中にもみとめられ、Sinusoidにも多数散在している像がみられる。トロトラストを摂取して円形に膨大化したクツパー星細胞は、時間の経過とともに互に集まつて塊状をなす傾向を示す。注射後1カ月に於ては2、3個のクツパー星細胞が一つの塊をなすが、4カ月後にはさらに多数のクツパー星細胞がSinusoidに於て塊をなす。6カ月後にはトロトラストは次第にグリソン氏鞘に集まる傾向を示すにいたる。肝実質細胞の萎縮はトロトラスト注射4カ月後より軽度に認められ、間質に単核細胞の浸潤がみられる。6カ月後にはトロトラストのグリソン氏鞘への集合はより著明となり、結合織の増殖も認められた。時間の経過とともに肝実質細胞の萎縮と、結合織の増殖は次第に高度となり、トロトラストのグリソン氏鞘への集中はさらに顯著となり、この部分における結合織の増殖はより一層著明となつた。26カ月経過した3例に於ては次のごとき注目すべき所見がみられた。その1例には結合組の増殖とともに、肝細胞が結節状をなして多数増殖し、細胞は不規則に配列し、ところどころに細胞核の変性像が認められる。結節状の肝細胞増殖に接した肝実質細胞は排圧され扁平化し萎縮した像を示している。他の1例にありては結合織の高度な増殖とともに、数多くの肝胆管の増生像がみられた。残りの1例に於ては極めて強い結合織の増殖と肝細胞の萎縮像が認められた。

本論文は文部省科学研究費特定研究“電離放射線による日本人の悪性腫瘍発生の研究(班長:高橋信次教授)”の基礎研究その11をなすものである。(本論文の詳細は京府医大誌第74巻第1号に掲載した。)

文 献

- 1) 小林孝俊: トロトラスト注射による家兎肝臓の経時的変化について, 京府医大誌, 74: 1~10, 昭40.