



Title	X線の腎臓に及ぼす影響について
Author(s)	山田, 輝代
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1980, 40(1), p. 62-71
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15937
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

X線の腎臓に及ぼす影響について

東邦大学医学部放射線医学教室（東邦大学大橋病院放射線科医長：森谷 寛教授）

山田 輝代

（昭和54年7月23日受付）

（昭和54年9月21日最終原稿受付）特別掲載

Effect of X-ray irradiation on rat kidney

Teruyo Yamada

Department of Radiology, Toho University School of Medicine (Toho University

Ohashi Hospital, Director: Prof. H. Moriya)

Research Code No.: 404

Key Words: Radiation injury, Rat kidney, Microangiography

Radiation injuries were studied by irradiating 200 kVp X-rays on both rat kidneys. Irradiation was locally confined to kidneys with single doses of 200, 400, 700 and 1000 R.

The injuries were examined in terms of microangiography, biochemical renal function and histological sections. The observation period was from 3 days to 42 weeks after irradiation.

The results obtained are as follows;

- 1) A little radiation damage to the small blood vessels of kidneys appeared at a later stage and continued to be in gradual progress in the cases of 700 R irradiation. And then, the damage in the cases of 1000 R irradiation became conspicuous at 20th week, and continued to appear by 42nd week with no evidence of recovery.
- 2) A negative close correlation was seen between the radiation damage to the small vessels of kidneys, and changes of biochemical renal function.

Renal damage, in which the influence of irradiation on the small blood vessels is an important factor, gradually deteriorated with no evidence of recovery.

緒言

高エネルギー放射線の普及に伴う放射線治療の進歩によって、悪性腫瘍の治療成績が向上し、疾患によっては長期生存可能例も数多くなってきていている。したがって、放射線による晚期障害に対する充分な配慮が必要となる。

本報告においては、生命に直結した臓器である腎を扱った。従来腎は放射線感受性の低い臓器と考えられていた。しかし、治療線量における臨床

障害例が報告され^{1,2)}、また実験上の多くの研究にてらしてみると比較的少い線量でも腎が影響を受けることは確かである。しかし、それらの報告は急性期に関するものがほとんどであり^{3,4,5)}、晩期については必ずしも多くない。腎障害は、体外照射のみでなく放射性同位元素の体内投与の際にも問題となり⁶⁾、少線量照射による長期間の検索が必要となってくるのである。

以上の考慮にもとづいて本報告は、両側腎に対

し少線量照射を行い、照射によってもたらされる腎の微細血管の変化と、血清学的腎機能検査のうち日常一般に行われておりかつ重要視されている血清尿素窒素と血清クレアチニン値を測定し、さらに組織所見を加え、それらの関連性について長期間にわたり経時的にその影響を追求した。

実験材料および実験方法

1. 実験材料

6～8週齢の Wister 系雄ラット（約20～25g）を、総数144匹使用した。

2. 実験方法

両側腎にX線を照射し、血清学的腎機能検査、microangiography、組織学的所見の3点より放射線腎障害を検索した。実験は、200, 400, 700, 1,000R の4群からなり、それぞれについて照射後3日、1, 2, 4, 6, 9, 12, 16, 20, 26, 34, 42週の12段階とし、各段階につきそれぞれ3匹のラットを屠殺し、その変化を検討した。

(1) 照射方法

ラットの腎臓の位置を確認するため、照射にさきだち7匹のラットの静脈性腎孟撮影法を行いすべての腎を含み得るコリメーターを作成した。即ち、照射野は、右 $2.8 \times 2\text{cm}$ 、左 $2.5 \times 2\text{cm}$ の梢円形である。

麻酔のために、Nembutal 1ml/kg を腹腔内に注射し、照射台に仰臥位に固定して背腹方向に照射した。

X線200kVp, 20mA, 0.5mmCu+0.5mmAl filter を使用し、FSD 25cm の条件で一回照射を行った。400R/min の線量率で Simenes 製 Universal dosimeter により線量をモニターした。

(2) 血清学的腎機能検査

Nembutal 1ml/kg の腹腔内注射によって麻酔した上で開腹し、下大静脈よりベノジェクト真空採血管を使用して約3ml 採血し、血清尿素窒素および血清クレアチニンの測定を行った。血清尿素窒素は Urease-Indophenol 法で測定し、血清クレアチニンについては Jaffé 反応によりクレアチニンの定量⁹を行った。

(3) 血管造影

血管の変化、特に微細血管の変化について検討した。

(a) 造影方法

生理的な腎血管分布を再現するために灌流液および造影剤を定温、定圧で注入できる造影装置を作製した (Fig. 1).

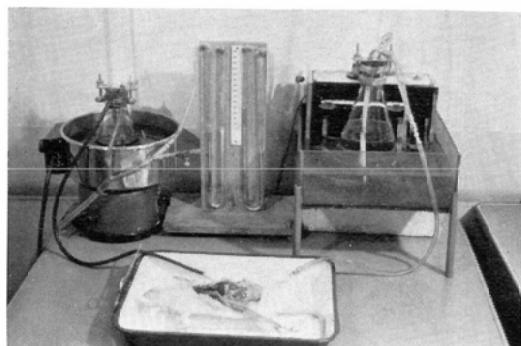


Fig. 1 Angiographic apparatus
Contrast medium pressure and temperature can be varied.

生化学的腎機能検査のための採血に引き続いて、採血部位より浮血しつつすみやかに開胸し、左心室より加温した生食を80mmHg で灌流した。さらに、バリウム：墨：生食 = 2 : 1 : 1 の割合の加温した液を、140mmHg で充分造影されるまで灌流した。

(b) 造影血管像の評価

Fuji softex film F.G. を使用し、25kVp, 10mA, F.F.D. 50cm の条件で、造影後摘出した腎臓の軟X線撮影を行った。さらに、軟X線撮影像の12倍の拡大陽画を作製し血管変化を検討した。

血管変化の解析にあたり、数量的な検索が可能な皮質外層に放射状に分布する微細血管に注目した。即ち、腎外表面がほぼ同心円上にあること、および腎の大きさに差異があることより、大、中、小にわけて計測できる Fig. 2 の如き特製スケーラーを作製した。さらに皮質外層に分布する微細血管全部の数を数えることは困難なため、スケーラー上に A.B.C 各 area を定めそれらに含まれている血管数の和をもって微細血管数とした。その上で、対照となるラット腎の微細血管数の平

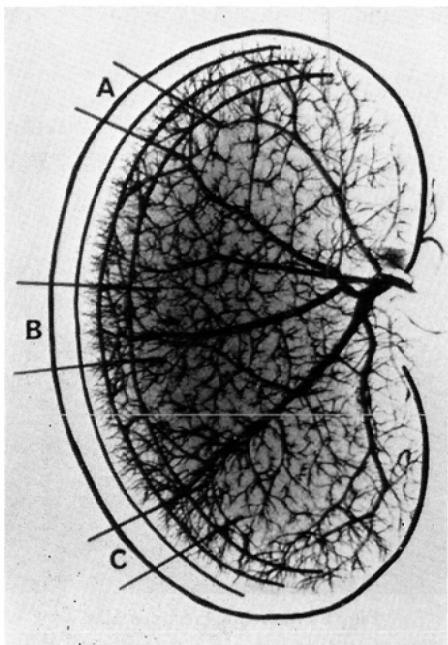


Fig. 2 Special scale for counting number of capillary in each area.

均値を100%とし、各照射群におけるラット腎の微細血管数はそのパーセンテージで表わした。

(4) 肉眼的並びに組織学的所見

腎表面の肉眼的所見を経時的に観察記録するとともに、剥出した腎については組織標本を作成し、HE染色およびアザンマロリー染色を行い検鏡した。

実験結果

1) 腎表面の肉眼的所見

正常腎表面は平滑で光沢がある (Fig. 3). 700R以下では、開腹時腎表面にほとんど異常がみられなかった。1000Rの場合、140日でははっきりした変化は認められないが、180日ではわずかに又238日では明らかな表面粗造が認められた。294日で表面の変化は更に著明となり、粗造で凹凸不整の顆粒状を呈し、腎は全体に萎縮し、一部に小出血斑があらわれた (Fig. 4)。

2) 血清学的腎機能検査

a) 血清クレアチニンの変化

縦軸に血清クレアチニン値をとり、横軸に照射

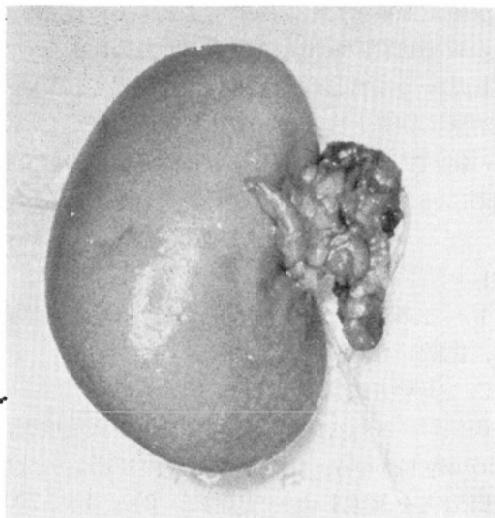


Fig. 3 Macroscopic appearance of normal kidney.

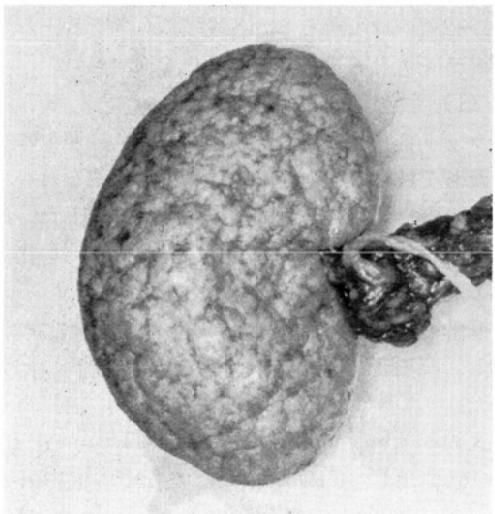


Fig. 4 Macroscopic appearance of rat kidney in 42 weeks after 1,000R irradiation which shows sclerosis and rough of the surface.

後の時間をとって、線量別にその変化を示した (Fig. 5)。

200R 照射では変化はみられなかったが、400R以上では6週目にピークをもつ早期障害がみられ、12週で一時回復する。その後、700R以下では目立った変化は認められなかったが、700R群ではわずかながら増量傾向を示した。1000Rで

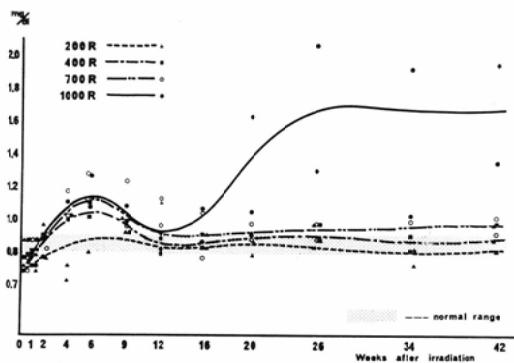


Fig. 5 Relationship between serum creatinine and doses. Serum creatinine increased in 1,000R irradiation group after 16th week with no evidence of recovery.

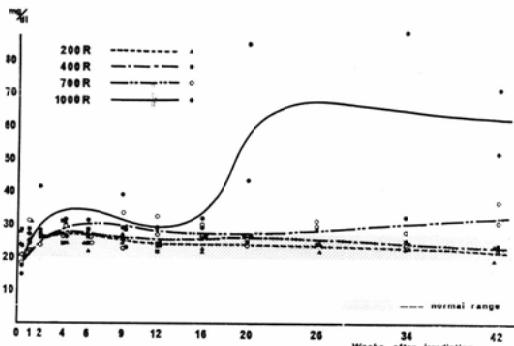


Fig. 6 Relationship between BUN and doses. BUN increased in 1,000R irradiation group after 16th week.

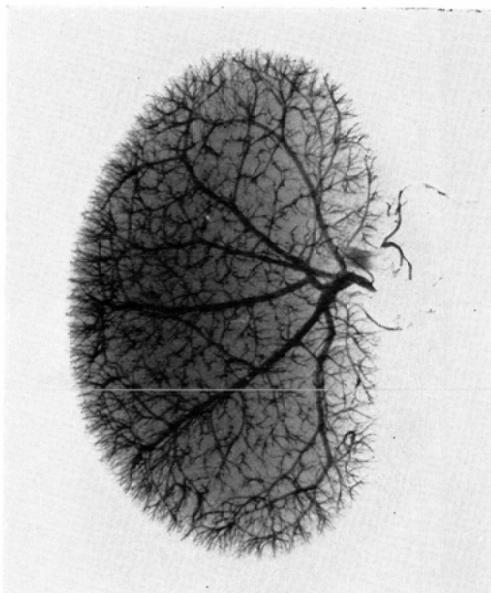
は、16週より次第に増し、20週をさかいで急激に上昇し、42週に至っても回復傾向は認められなかった。

b) 血清尿素窒素の変化

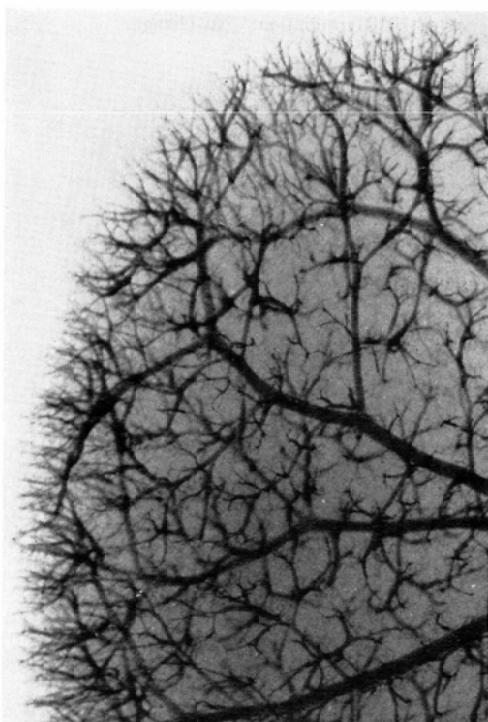
縦軸に血清尿素窒素値をとり、横軸に照射後の時間をとて線量別にその変化を表わした (Fig. 6).

早期障害としての変化は、前述の血清クリアチニン値ほど著明ではないが、軽度の增量を示した。その後、700Rでは、26週以後次第に上昇し、42週に至っても軽度ながらなお增量傾向を示していた。1000Rでは、20週をさかいで急激に増加し、42週に至るまで顕著な異常値を示しつづけた。

3) microangiographyについて



a) Normal kidney. No change.



b) Magnifying view of Fig. 7-a).
Fig. 7 Microangiography of rat kidney.

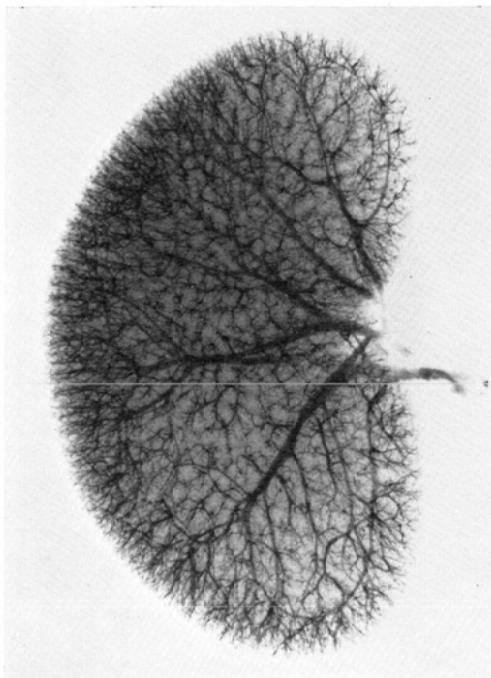


Fig. 8 Microangiography of rat kidney 42 weeks after 200R irradiation. No change.

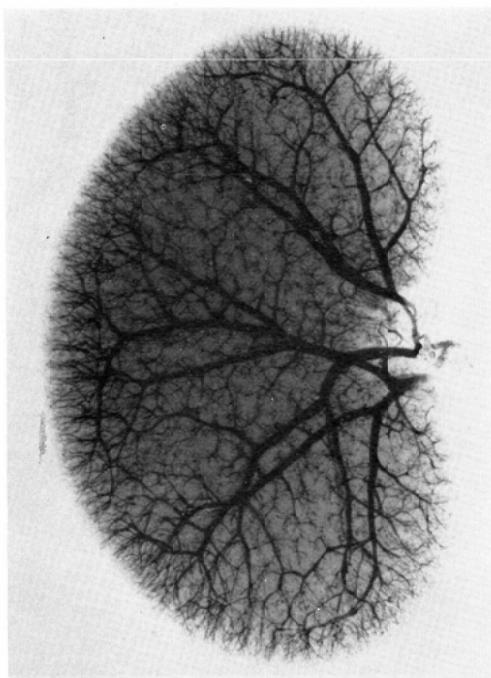


Fig. 9 Microangiography of rat kidney 42 weeks after 400R irradiation. No change.

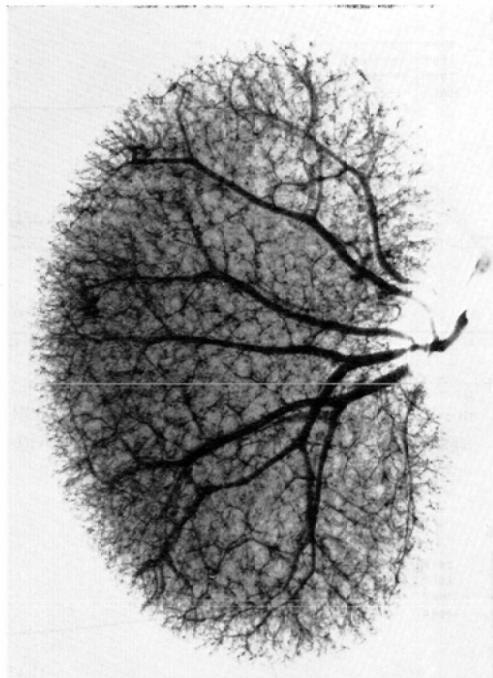


Fig. 10 Microangiography of rat kidney 42 weeks after 700R irradiation. A little tortuosity and narrowing are seen.

a) 正常腎血管像

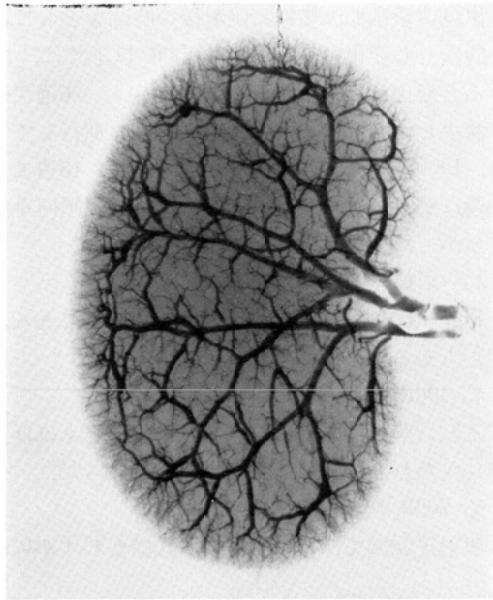
腎動脈は、腎門に入る直前に区動脈に分かれ、腎組織に入る前に腎皮柱内を上行する葉間動脈となり、次いで腎表面に対しておおむね平行に走行する弓状動脈となる。弓状動脈は、小葉間動脈に枝分かれし、小葉間動脈は、さらに腎皮質へ細動脈や毛細血管を供給する。これらの動脈は、毛細管吻合を除いて互に吻合することはなく、ほとんど終末動脈となる⁸⁾。

b)) 造影血管所見における変化

X線照射後に出現する主要な血管変化としては、血管の拡張、蛇行、走行異常、狭細化ないし狭窄および造影不良が認められた。

Fig. 7-a) は、正常の microangiography である。Fig. 7-b) はその一部拡大像であり、皮質外層に分布する微細血管が明瞭に造影されている。

Fig. 8~12に、各照射群における所見を示す。400R以下の照射群では、異常所見を認めない



a) Dilatation, tortuosity and narrowing are seen.



b) Magnifying view of Fig. 11-a).

Fig. 11 Microangiography of rat kidney 20 weeks after 1,000R irradiation.



a) Remarkable dilatation, tortuosity and sclerosis are seen.



b) Magnifying view of Fig. 12-a).

Fig. 12 Microangiography of rat kidney 42 weeks after 1,000R irradiation.

(Fig. 8, 9). Fig. 10は、700R 照射後42週の所見を示し、わずかながら蛇行、狭細化が認められる。Fig. 11-a) は、1000R 照射後20週の所見であり、Fig. 11-b) は、その一部拡大像である。太い血管は比較的保たれているが、微細血管はやや粗となり、軽度の変形、蛇行、拡張が認められる。この変化は更に進み、1000R 照射後42週においては、Fig. 12-a) b) の如く、腎は全体に萎縮し、皮質は薄くなり、血管の変形、拡張、蛇行、消失が目立ち、造影不良が顕著である。さらに、この時点において、血管壁の硬化が顕著である。

そこで、microangiography の変化を数量的に表わしたのが Fig. 13である。皮質外層を放射状に走り、算定が容易な微細血管数について、線量と時間の経過との関係において検討した。縦軸に血管

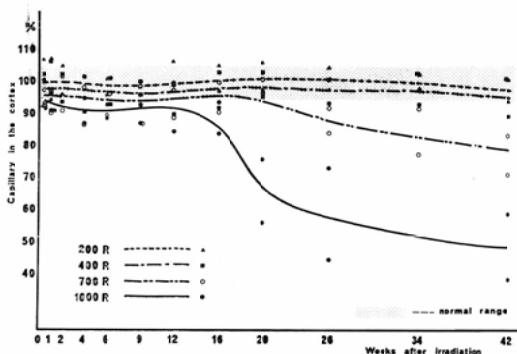


Fig. 13 Relationship between number of capillaries in the cortex and doses. Number of capillaries decreased in 1,000R irradiation group after 16th week with no evidence of recovery.

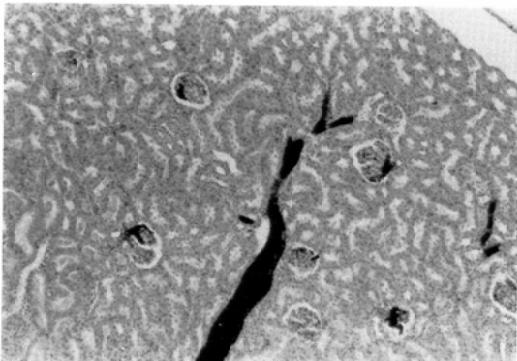


Fig. 14 Histological findings of rat kidney cortex. Normal kidney.

の出現率を示し、横軸に照射後の時間をとって経時にその変化を表わした。400R 以下では、ほとんど変化がみられない。700R では、26週でやや減少し、わずかながら減少傾向は進行している。1000R では変化はより早く出現し、16週より20週にかけ著しく減少し、42週まで回復傾向を示さなかった。

4) 組織学的所見

Fig. 14は、非照射ラット腎の組織像である。黒く見えるのは血管である。

a) 400R 以下の照射群

これら照射群では、糸球体、尿細管ともほぼ正常に保たれ、間質に著変はみられなかった。

b) 700R 照射群

照射後20週で、ボウマン嚢基底膜がわずかに肥

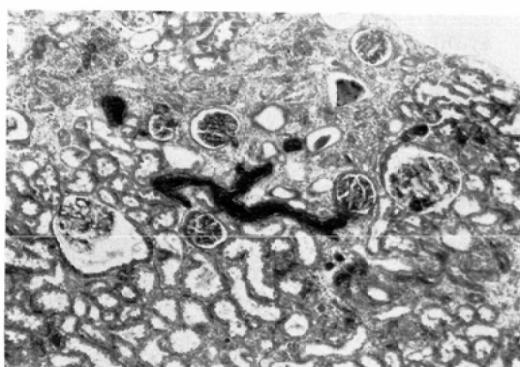


Fig. 15 42 weeks after 700R irradiation. The increase of interstitium is seen.

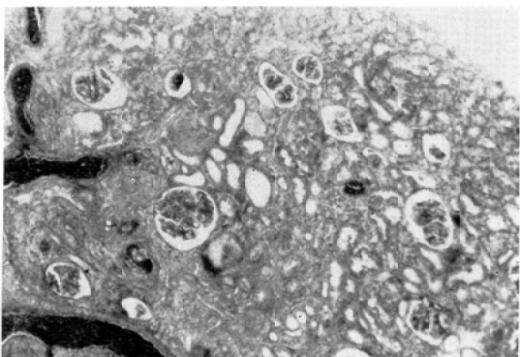
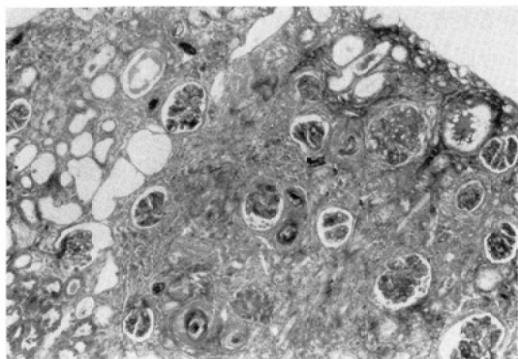
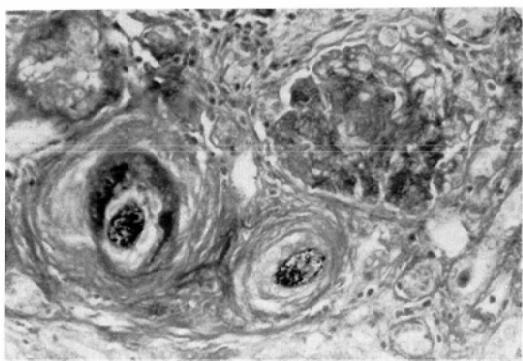


Fig. 16 20 weeks after 1,000R irradiation. Thickening of the vessel wall and some tubular degeneration are seen.



a) Thickening of the vessel wall, atrophy and loss of the tubules, atrophy of the glomeruli and fibrosis of the interstitium are seen.



b) Magnifying view of Fig. 17-a). Fibrotic thickening of the vessel wall and cicatrization of glomeruli are seen.

Fig. 17 42 weeks after 1,000R irradiation.

厚しているのが認められる。その変化は、軽度ながら進行し、Fig. 15の如く、42週では、ボウマン嚢基底膜の肥厚に加えて、一部ボウマン嚢上皮の腫大と空胞化がみられ、間質は軽度増殖している。

c) 1000R 照射群

照射直後には、光顯的に著変はなかったが、照射後4週目より軽度間質組織の浮腫、ボウマン嚢上皮および尿細管上皮の腫大が認められるものの、比較的よく保たれていた。それら変化は、20週を境に著明となり、700R 42週の組織像より障害が強い(Fig. 16)。42週目では、変化は更に増強し、糸球体は萎縮してボウマン嚢腔が拡大した

ものや、硝子様変性をおこし荒廃したものがみられる。間質は結合織が増強し線維化が進む。尿細管は萎縮したものが散在し、その中に一部硝子様円柱の停滞がみられる。細小血管は線維性肥厚を生じ、全体に非常に障害が強く現われてきている (Fig. 17-a), b))。

考 察

腎臓に対する放射線障害の報告は、X線が発見されてまもない1904年に Linser & Baermann⁹⁾ らによって行われた動物実験にかんするものが最初であった。臨床的には、1906年の Edsall¹⁰⁾ らの報告に始まり、1927年には Domagk¹¹⁾ らが急性放射線障害を詳細に記載している。

従来腎は放射線抵抗性臓器とされ、1942年 Warren¹¹⁾ は、腎は中等度の放射線に反応するものの感受性が高いと考えるべきではないと述べている。しかし、1953年 Bennett¹²⁾ は、ダイコクネズミの全身照射を行い、1000Rで100日以上生残った全例に腎硬化を、500Rでは247日後約40%に高血圧のおこることを報告し、腎も相当放射線感受性の高い組織であることが明らかにされた。

組織に対する放射線の作用機転を考える際、大別して直接作用と二次的作用の両面から検討されてきた。すなわち、細胞に対する直接作用と、血管系を介しての二次的作用である。臓器障害も同様に、放射線による直接の影響のみでなく、血管系の障害およびそれによってひきおこされる微細循環障害や血清学的作用が複雑に関与していると思われる。特に放射線照射後の晚期障害については、毛細血管の障害が無視できないと考えられている^{13) 14)}。早川は¹⁵⁾、内臓微細血管の変化を追求する中で特に腎障害に注目し、腎皮質における不可逆的器質的变化を指摘するとともに、不可逆性を規定する一つの最も主要な要因が血管系統の不可逆的変化であると考えた。さらに腎皮質が終末動脈を通して血液を受けていることを考えると、Casardtt¹⁶⁾ がいうように、腎臓においては、終末動脈の狭窄、閉塞が腎組織の形態的変化をひきおこす主要な原因であると推測される。

本研究は、正常組織としの腎組織に対する放射

線の影響を、血管の変化を中心とし、血清学的変化および組織所見との関連で追求した。とくに、腎の microangiography によって、皮質外層に分布する微細血管の変化を血管の狭窄、閉塞、造影不良に伴う血管減少として数量的に表わすことができた。

その結果、早期において、血清クレアチニン、血清尿素窒素値とも上昇し腎機能障害が現われてくるが、一時的に回復する。血管においてはすでにこの時期に、1000R 照射群において造影不良に伴うと考えられる微細血管の減少が数量的にわずかではあるが現れてくる。この血管変化は、当教室の金子が¹²⁾¹³⁾、X線の毛細血管に及ぼす影響を観察する中で生体検鏡を行い、1000R 照射群28日目で血管拡張、狭窄、途絶が出現すると報告していることによても裏付けられる。晚期においては、微細血管の拡張、蛇行、狭窄、造影不良、壁の硬化が認められた。組織的にも血管壁は線維性肥厚を示し次第に増強した。血清学的腎機能の変化も照射後16週から20週にかけて顕著となり、42週まで全く回復傾向を示さなかった。このように、明らかな変化を示した1000R 照射群について Fig. 5, Fig. 6, Fig. 13より相関係数を求めると、血清クレアチニンと血清尿素窒素の平均値の相関係数は0.91、微細血管数と血清クレアチニンの平均値の相関係数は-0.91、微細血管数と血清尿素窒素の平均値の相関係数は-0.90となる。即ち、血清クレアチニンと血清尿素窒素の平均値の経時的变化における相関係数は0.91と高い値を示し、微細血管数と血清クレアチニンの平均値および微細血管数と血清尿素窒素の平均値の相関係数は、それぞれ-0.91、-0.90と負の高い相関を示していた。

文献的には、病理変化や発生機序に関する見解が必ずしも一定しているわけではない。しかし、Feine¹⁷⁾は、X線量の少い時は尿細管の変性に起因するしながらも、皮質の最も小さい動脈の変化も考慮されねばならないと述べており、今回の実験程度の線量では、北島³⁾の報告にもあるように、微細血管変化が尿細管変化に先行して起って

いると考えられる。

今回の実験結果において、1000R 照射群42週目で全例に著明な腎硬化が認められた。さらに、700R 照射群の変化を合わせ考えると、放射線による腎の晚期障害は、このように少い線量によっても不可逆的かつ進行性であることが確認された。

結 論

ウィスター系雄ラットの両側腎臓にX線一回照射を行い、照射直後より42週目に至るまでの腎の変化について、血管造影所見を中心に血清学的腎機能および組織の変化を含めて検討した。

1) 微細血管障害は、200R および400R の照射群では明らかでないが、700R 照射群では、遅い段階においてわずかながら現われ、漸進的に進行している。

2) 1000R 照射群における微細血管障害は、20週を境に顕著となり、全く回復傾向を示さない。1000R 照射後42週で、全例に明らかな腎硬化が現われた。

3) 晩期における腎微細血管障害は、血清学的機能の変化と負の高い相関を示していた。

腎障害は、時間の経過とともに次第に増強し、不可逆性である。この際、微細血管障害は、腎障害を惹起する重要な因子となっている。

稿を終るに際し、本研究全体にわたる御指導と御校閲を賜った森谷寛教授に深甚の謝意を表します。また研究上直接御指導頂いた金子稜威雄、松島英乃両講師、並びに種々の御協力を頂いた東邦大学大橋病院放射線技師各位に深く感謝致します。尚、照射に際し、種々御便宜を頂いた放射線医学総合研究所臨床研究部に対し心から感謝致します。

本論文の要旨は第37回日本医学放射線学会総会において発表した。

文 献

- Domagk, G.: Röntgenstrahlenschädigungen der Niere beim Menschen. Med. Klin., 23: 345-347, 1927
- 高宮治生、小島国次、寺林 征：放射線腎炎について。日本臨床, 28: 131-140, 1970
- 北島多実生：“⁶⁰Coγ 線とX線との生物学的効果比率の検討, 5. マウスの睾丸及び腎に於ける

- 組織学的研究. 四国医誌, 21: 58—73, 1965
- 4) 藤原寿則: 正常組織に対する放射線の作用, 1. 家兎腎の排泄機能に対する影響. 日本医放会誌, 29: 460—467, 1969
 - 5) 藤原寿則: 正常組織に対する放射線の作用, 2. 腎毛細血管に対する作用. 日本医放会誌, 29: 547—552, 1969
 - 6) 菅原 努, 上野陽里: 放射線基礎医学. pp. 178—179, 1975, 金芳堂, 京都
 - 7) 北村元仕: 実践臨床化学. pp. 236—255, 1976, 医歯薬出版株式会社, 東京
 - 8) Netter, F.H., 阿部裕監修: 医学図譜集, 腎臓編. pp. 15—19, 1977, 日本チバガイギー, 東京
 - 9) Baermann, G. und Linser, P.: Über die lokale und allgemeine Wirkung der Röntgenstrahlen. Münch. Med. Wsche., 7: 996—999, 1904
 - 10) Edsall, D.L.: The attitude of the clinician in regard to exposing patients to the X-ray. JAMA., 47: 1425—1429, 1906
 - 11) Warren, S.: Effects of radiation of normal tissues. Arch. Path., 34: 1070—1084, 1942
 - 12) Bennett, L.R., Chastain, S.M., Flint, J.S., Hansen, R.A. and Lewis, A.E.: Late effects of roentgen irradiation. Radiology, 61: 411—419, 1953
 - 13) 金子稟成雄, 松島英乃, 山田輝代, 森谷 寛, 恒元博: X線の毛細血管に及ぼす影響. 癌の臨床, 21: 480—485, 1975
 - 14) 金子稟成雄: X線の毛細血管に及ぼす影響について. 日本医放会誌, 36: 425—432, 1976
 - 15) 早川 勇: エックス線全身反覆照射による内臓微細血管の変化について. 日本医放会誌, 20: 817—840, 1960
 - 16) Rubin, P. and Casarett, G.W.: Clinical radiation pathology. pp. 293—333, 1968, W.B. Saunders Co., Philadelphia
 - 17) Feine, U.: Experimentelle Untersuchungen zur Entstehung des akuten und des späten Strahlenschadens an der Niere. Strahlentherapie, 108: 408—420, 1959
-