



Title	正常組織に対する放射線の作用肝排泄機能に対する効果
Author(s)	板東, 一彦
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1974, 34(1), p. 58-70
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16068
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

正常組織に対する放射線の作用

肝排泄機能に対する効果

徳島大学医学部放射線医学教室（主任：河村文夫教授）

板 東 一 彦

（昭和48年8月20日 受付）

（昭和48年10月22日 最終原稿受付）

Effect of irradiation on normal organs:
Effect of X-irradiation on the excretion function of rat liver

by

Kazuhiko Bando

Department of Medical Radiology, School of Medicine, Tokushima University, Tokushima

(Director: Prof. Fumio Kawamura)

Research Code No.: 404

Key Words: X-irradiation, Liver function, Abscopal effect, Chemical protection

The liver function of a rat after a whole body irradiation, local irradiation on liver, and whole body irradiation with liver shielded was examined by ^{131}I -Rose Bengal (^{131}IRB) method using a scintillation camera. The effect of prior administration of some chemicals on excretion of ^{131}IRB after irradiation was also studied.

1) ^{131}IRB excretion occurred in two phases; the first phase (E_1) and the second phase (E). The excretion curve was dissociated into two exponential components; the line corresponding to the second phase (E) and the line of the difference between the first and second phase lines (E_1-E).

In non-irradiated rats, the mean excretion time for E (T_E) was 64.8 min and the mean excretion time for the $[E_1-E]$ (T_{E-E}) was 19.3 min.

2) The mean excretion time (T_E) was markedly prolonged at 3, 6, and 24 hr after whole body irradiation of 1000 rad.

3) At 6 hr after local irradiation on liver with 1000 rad, prolongation of the mean excretion time (T_E) was clearly observed, but its extent was less than that in rats given a whole body irradiation. After a whole body irradiation with liver shielded, ^{131}IRB excretion was prolonged only slightly. Significant prolongation of ^{131}IRB excretion following whole body irradiation is considered to be due to the direct and indirect effect of irradiation on liver.

4) Radiation-induced prolongation of ^{131}IRB excretion was reduced by prior administration of glutathione, adrenochrome or tranexamic acid.

緒 言

放射線照射に対する肝組織の感受性は比較的低いとされているが⁸⁾⁹⁾¹⁵⁾、臨床的経験からは、肝部を含めた腹部の照射の場合に放射線宿酔など全身反応が強く現われることより、肝に対する影響は強いものと考えられる⁴⁾⁹⁾。

癌の治療に慣用される分割照射において、3000 rad 以上の線量では病理組織所見などに変化が認められるが²¹⁾、照射方法、照射部位、観察の時期あるいは観察方法により結果は一定せず⁹⁾¹⁴⁾、肝における放射線照射後の変化は検討すべき点が多く残されている⁴⁾¹⁶⁾²²⁾。

Taplin ら²⁴⁾により提唱された ¹³¹I 標識 Rose Bengal (以下 ¹³¹IRB と略す) による肝機能検査は、肝循環および肝細胞機能の状態を表現し、鋭敏で、早期に肝機能の変化を知ることができるといわれている⁷⁾¹³⁾¹⁷⁾¹⁹⁾。

本報告においては、肝排泄機能に対する放射線照射の直接効果と、全身的二次効果とを明らかにする目的で、全身照射、肝部照射および肝部遮蔽全身照射の三群につき、照射後の肝排泄機能変化を ¹³¹IRB 排泄試験にて検討した。

放射線治療の制限となつている照射による肝障害の軽減を目的として、肝機能賦活剤である glutathione 製剤、照射による組織所見に多くみられる微小血管系障害の軽減のための adrenochochrome 誘導体および tranexamic acid を用い、照射後の肝の ¹³¹IRB 排泄機能変化に対する薬物の防護効果をも併せ検討した。

実験方法

実験動物としては、Wistar 系ラット、体重約 200 g の雄を用いた。動物は固型飼料 (オリエンタル MF 2) および水にて飼育した。実験動物数は対照群、照射群とも各 5 匹である。

照射は、puls 巾 2.0 μ sec., 毎秒 80 puls のパルス出力の 6 MV X 線にて、線量率は 100 R/分で行なつた。線量測定は Radcon 線量計 (Probe No. 606) を用い、厚さ 4 cm の Mix DP ファントムの中心部の値を組織線量とした。

照射は全身照射、肝部照射、肝部遮蔽全身照射

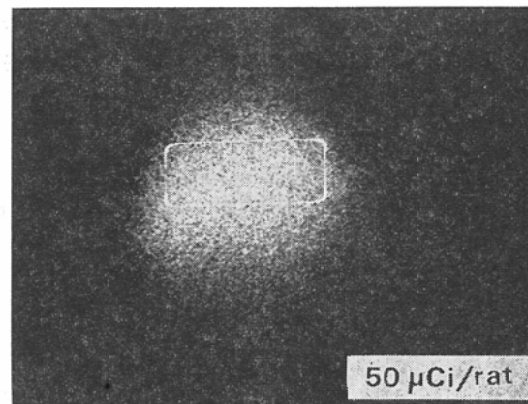
で、線量は 500 および 1000 rad 1 回照射である。薬剤投与群では 500 rad の 1 回全身照射を行った。

肝部照射は、X 線透視にて確かめた肝部に照射した。肝部遮蔽全身照射は、肝部を厚さ 5 cm の帯状の鉛ブロックで被い全身照射を行った。

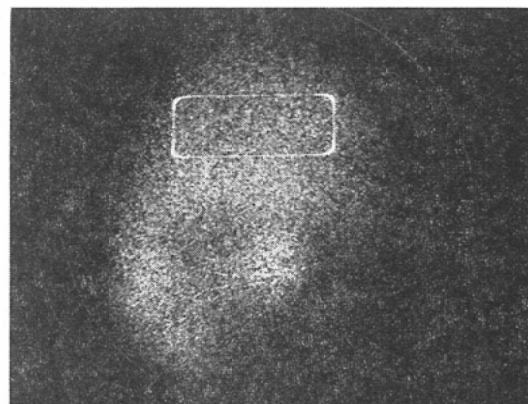
¹³¹I-Rose Bengal (¹³¹IRB) 50 μ Ci を生理食塩水 0.6 cc に希釈し、エーテル麻酔の下でラット尾静脈内に注射した。

¹³¹IRB 蓄積排泄率曲線は、ガンマカメラにてメモリスコープ上の肝シンチグラムより、右上部 $\frac{1}{2}$ を選び、注射後 5 分より 5 分毎に 90 分まで計数して求めた (Photo. 1)。

¹³¹IRB 蓄積排泄率曲線は、1000 rad 全身照射群



10 min after IRB inj.



50 min after IRB inj.

Photo. 1.

にては照射後3時間、6時間、24時間のおおのの時点で ^{131}I IRBの注射を行い、500rad全身照射群、肝部照射群および肝部遮蔽全身照射群においては照射後6時間に ^{131}I IRBを投与し、経時的に放射能測定を行った。薬剤投与群にては、おのおの、還元型 glutathione (100 mg/rat), adrenochrome monoaminoguanidine methansulfonate (10 mg/rat) および tranexamic acid (40 mg/rat) を照射前30分に腹腔内に投与し、照射後6時間にて ^{131}I IRBを投与して放射能測定を行い、照射後の肝 ^{131}I IRB排泄機能に対する薬剤の影響を検討した。

実験結果

1. 非照射ラットにおける肝 ^{131}I IRB蓄積排泄率曲線 (Table 1, Fig. 1)

照射しないラット肝における ^{131}I IRB蓄積排泄率曲線は、 ^{131}I IRB注入5分後においてすでに最大蓄積率の90%を越え、10分後には最大の蓄積率

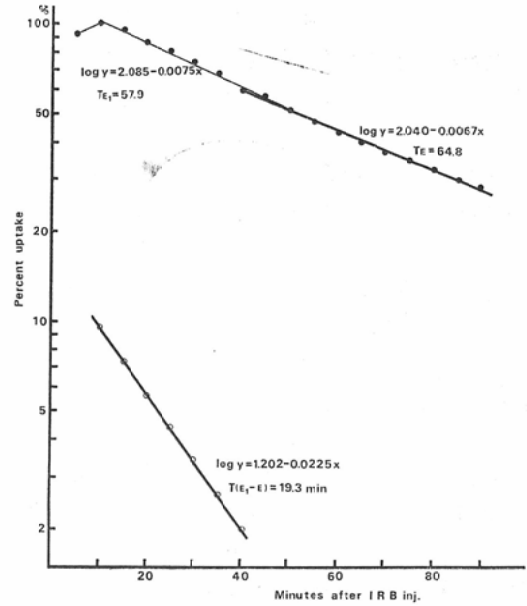


Fig. 1. Excretion of ^{131}I -Rose Bengal (IRB) in rat liver

Table 1. Percentage uptake of ^{131}I -Rose Bengal in rat liver after whole body X-irradiation with 1000 rad

Time after injection (min)	Non-irradiated group (Control)	Irradiated groups		
		Time after irradiation (hr)		
		3	6	24
5	91.0 ± 4.6	88.7 ± 3.0	86.6 ± 6.8	92.1 ± 5.9
10	100.0 ± 0.0	96.7 ± 2.2	98.2 ± 1.7	97.7 ± 2.0
15	94.3 ± 4.7	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0
20	85.8 ± 5.1	94.0 ± 3.3	94.3 ± 1.5	93.3 ± 3.5
25	80.1 ± 5.1	89.8 ± 3.7	90.2 ± 4.9	88.1 ± 5.2
30	73.3 ± 4.4	83.0 ± 4.9	87.8 ± 3.5	81.8 ± 4.7
35	67.4 ± 7.0	77.4 ± 4.0	84.0 ± 3.4	76.9 ± 4.9
40	59.2 ± 6.0	73.7 ± 4.3	79.0 ± 4.9	71.1 ± 5.3
45	56.6 ± 7.5	70.4 ± 4.1	74.8 ± 5.1	66.7 ± 8.2
50	50.8 ± 6.4	65.3 ± 4.0	69.3 ± 6.6	63.3 ± 7.7
55	46.6 ± 4.2	62.1 ± 3.7	64.2 ± 5.3	58.4 ± 5.6
60	42.6 ± 5.2	57.3 ± 4.3	60.1 ± 6.2	55.3 ± 5.7
65	39.8 ± 5.0	54.3 ± 2.8	57.9 ± 8.0	55.0 ± 7.3
70	36.9 ± 4.4	50.7 ± 2.7	53.9 ± 6.4	51.6 ± 2.6
75	34.2 ± 3.8	46.7 ± 3.8	50.7 ± 7.0	46.9 ± 2.8
80	31.7 ± 3.7	44.3 ± 4.9	47.9 ± 6.7	44.6 ± 1.6
85	29.4 ± 3.9	43.2 ± 5.0	42.8 ± 7.1	44.2 ± 2.4
90	27.7 ± 5.4	40.4 ± 4.8	41.2 ± 7.7	40.7 ± 3.3

を示す。ついで、40分より50分後まで指数函数的に減弱し、以後、排泄の速度は減少する。このグラフの下降部の排泄率曲線を以下の如く解析した (Fig. 1)。

最大蓄積率を示す10分後よりの傾斜のやや急な第1相 (第1相排泄率曲線 E_1) および40分以後の傾斜のゆるやかな第2相 (第2相排泄率曲線 E) に分け、おのおのの回帰曲線を求めた。

非照射ラットの第1相排泄率曲線 (E_1) の回帰曲線は $\log y = 2.085 - 0.0075 x$ となる。yは最大計数值 (^{131}IRB 注射後10分の測定値) に対する計数比、xは注射後時間 (分) である。この回帰曲線より求めた ^{131}IRB の計数值が $1/e$ になる平均排泄時間 (T_{E_1}) は57.9分となる。

^{131}IRB 注射後40分以後の第2相の排泄率曲線 (E) の回帰曲線は $\log y = 2.040 - 0.0067 x$ となり、第2相の平均排泄時間 (T_E) は64.8分となる。第1相の排泄率曲線 (E_1) と第2相の排泄率曲線 (E) との差 ($E_1 - E$) 曲線もまた指数函数的曲線となり、 $\log y = 1.202 - 0.0225 x$ で表わされ、その平均減弱時間 ($T_{E_1 - E}$) は19.3分となる。

ラット肝の ^{131}IRB の排泄率曲線は、第2相の排泄率曲線 (E) と速かな平均減弱時間をもつ ($E_1 - E$) なる曲線の和として表現される。第2相の ^{131}IRB 排泄率曲線 (E) は肝細胞にとり入れられた ^{131}IRB の排泄機能を表わし、($E_1 - E$) 曲線は肝内血流よりの速かな ^{131}IRB の減弱を表現しているといわれるので²⁾、以下の実験においては、照射されたラット肝細胞機能の表現として、第2相の排泄率曲線を指標として検討した。

2. 全身照射ラットにおける肝 ^{131}IRB 排泄率

曲線

ラット肝 ^{131}IRB 排泄機能に対する一回全身照射の効果を、照射後3時間、6時間および24時間について検討した (Table 1, 2, Fig. 2, 3, 4)。

1000rad 一回全身照射後3時間におけるラット

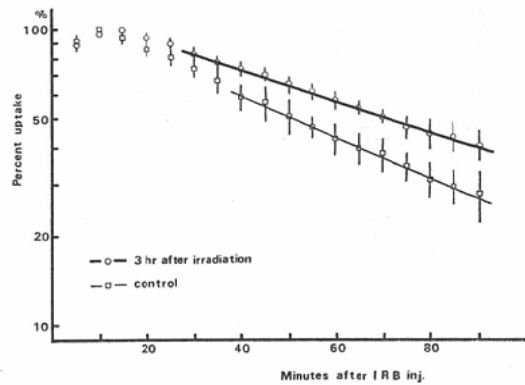


Fig. 2. Excretion of ^{131}I -Rose Bengal (IRB) in rat liver 3 hr after X-irradiation with 1000 rad

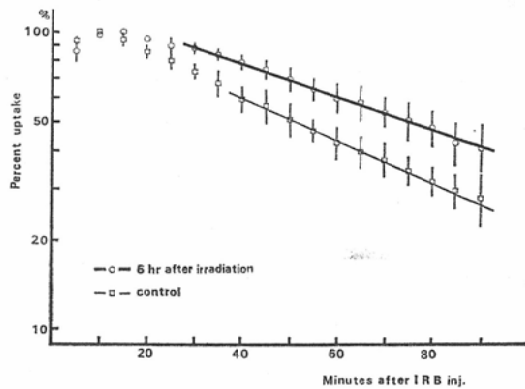


Fig. 3. Excretion of ^{131}I -Rose Bengal (IRB) in rat liver 6 hr after X-irradiation with 1000 rad

Table 2. Excretion of ^{131}I -Rose Bengal from rat liver after whole body X-irradiation with 1000 rad

Time after irradiation (hr)	Excretion curve	Mean excretion time, T_E (min)	T_E experimental/ T_E control (%)
Non-irrad. (Control)	$\log y = 2.040 - 0.0067 x$	64.8	100
3	$\log y = 2.078 - 0.0053 x$	81.9	126
6	$\log y = 2.114 - 0.0055 x$	79.0	122
24	$\log y = 2.049 - 0.0049 x$	88.6	137

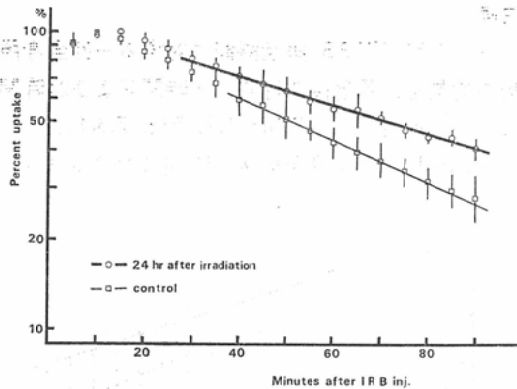


Fig. 4. Excretion of ^{131}I -Rose Bengal (IRB) in rat liver 24 hr after X-irradiation with 1000 rad

肝の ^{131}I IRB 蓄積率は、注射後15分にて最大の蓄積率を示し、非照射ラットに比し5分の遅れが認められる (Table 1). 排泄率曲線の30分より90分の値から求めた回帰曲線 (E) は $\log y = 2.078 - 0.0053x$ となり、非照射例の排泄率曲線に比し傾斜はゆるやかになっている。これより求めた平均排泄時間 (T_E) は81.9分となり、非照射群の

64.8分に比し 126%の値を示している (Table 2, Fig. 2).

照射後6時間においては、 ^{131}I IRB 注射より15分後にて最大の蓄積率を示し、以後、ゆるやかな排泄率曲線を示す。回帰曲線は $\log y = 2.114 - 0.0055x$ となり、平均排泄時間 (T_E) は79.0分となる。非照射群の平均排泄時間に比し 122%の値を示している (Table 2, Fig. 3).

全身照射後24時間においても最大の蓄積は注射後15分にみられ、その排泄率の回帰曲線は $\log y = 2.049 - 0.0049x$ となり、平均排泄時間は非照射群の 137%にあたる88.6分となり、なお延長が継続する (Table 2, Fig. 4).

1000rad 一回全身照射においては、肝の ^{131}I IRB 平均排泄時間は照射後3時間、6時間にて明らかな遅延が認められ ($p < 0.05$), 24時間においては更に増強されている結果 ($p < 0.05$) であった。

3. 全身照射、肝部照射および肝部遮蔽全身照射の ^{131}I IRB 排泄率曲線

Table 3. Percentage uptake of ^{131}I -Rose Bengal in rat liver 6 hr after X-irradiation with 1000 rad

Time after injection (min)	Irradiated groups			Non-irradiated group (Control)
	Whole body irradi.	Liver irradi.	Whole body irradi. with liver shielded	
5	86.6 ± 6.8	86.6 ± 6.0	79.7 ± 7.6	91.0 ± 4.6
10	98.2 ± 1.7	95.7 ± 1.8	93.2 ± 4.8	100.0 ± 0.0
15	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	94.3 ± 4.7
20	94.3 ± 1.5	95.5 ± 2.8	93.9 ± 4.1	85.8 ± 5.1
25	90.2 ± 4.9	88.4 ± 3.2	88.4 ± 2.4	80.1 ± 5.1
30	87.8 ± 3.5	85.3 ± 4.1	84.5 ± 2.2	73.3 ± 4.4
35	84.0 ± 3.4	78.7 ± 5.8	78.4 ± 2.8	67.4 ± 7.0
40	79.0 ± 4.9	75.7 ± 7.5	75.0 ± 1.5	59.2 ± 6.0
45	74.8 ± 5.1	70.3 ± 9.1	69.3 ± 2.4	56.6 ± 7.5
50	69.3 ± 6.6	64.7 ± 9.4	66.0 ± 3.4	50.8 ± 6.4
55	64.2 ± 5.3	62.6 ± 9.7	61.0 ± 3.6	46.6 ± 4.2
60	60.1 ± 6.2	57.4 ± 10.5	54.7 ± 2.7	42.6 ± 5.2
65	57.9 ± 8.0	53.8 ± 9.8	51.2 ± 2.4	39.8 ± 5.0
70	53.9 ± 6.4	46.4 ± 8.1	48.2 ± 4.8	36.9 ± 4.4
75	50.7 ± 7.0	43.3 ± 7.5	44.8 ± 5.1	34.2 ± 3.8
80	47.9 ± 6.7	39.8 ± 6.1	42.5 ± 5.4	31.7 ± 3.7
85	42.8 ± 7.1	37.8 ± 6.0	39.3 ± 6.7	29.4 ± 3.9
90	41.2 ± 7.7	37.1 ± 6.7	36.7 ± 5.2	27.7 ± 5.4

Table 4. Excretion of ¹³¹I-Rose Bengal from rat liver after X-irradiation with 1000 rad

	Excretion curve	Mean excretion time; T _E (min)	T _E experimental/ T _E control (%)
Non-irrad.(Control)	$\log y = 2.040 - 0.0067 x$	64.8	100
Whole body irrad.	$\log y = 2.114 - 0.0055 x$	79.0	122
Liver irrad.	$\log y = 2.113 - 0.0061 x$	71.2	110
Whole body irrad. with liver shielded	$\log y = 2.130 - 0.0064 x$	67.8	105

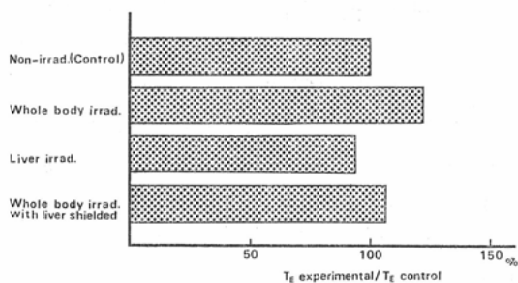


Fig. 5. Excretion of ¹³¹I-Rose Bengal in rat liver after X-irradiation with 1000 rad

肝機能に対する放射線照射の効果として、肝実質に対する直接の障害と共に、全身照射による二

次的効果も無視し得ないといわれている。肝に対する“直接効果”と“間接効果”とを検討する目的で、全身照射に対する肝部局所照射および肝部遮蔽全身照射の¹³¹IRB排泄能に対する影響を対比した (Table 3,4, Fig. 5).

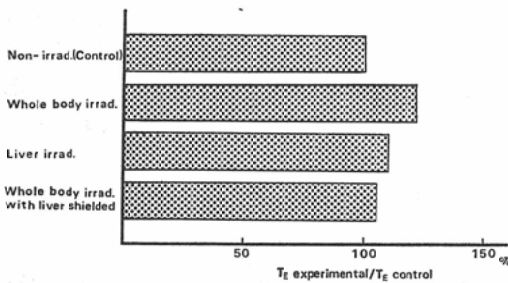
1000 rad 一回肝部局所照射後6時間において¹³¹IRBを注射し、その排泄率曲線を検討した。¹³¹IRB注射後15分にて最大の蓄積を示し、以後、ゆるやかに減少する。この回帰曲線は $\log y = 2.113 - 0.0061 x$ となり、これより求めた平均排泄時間 (T_E) は71.2分となる。非照射群の平均排泄時間の64.8分より明らかに増加 (110%) し

Table 5. Percentage uptake ¹³¹I-Rose Bengal in rat liver 6 hr after X-irradiation with 500 rad

Time after injection (min)	Irradiated groups			Non-irradiated group (Control)
	Whole body irrad.	Liver irrad.	Whole body irrad. with liver shielded	
5	80.8 ± 5.6	84.4 ± 0.7	86.5 ± 1.9	91.0 ± 4.6
10	89.9 ± 5.2	94.8 ± 3.5	95.8 ± 1.9	100.0 ± 0.0
15	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	100.0 ± 0.0	94.3 ± 4.7
20	92.8 ± 2.3	94.0 ± 3.8	93.4 ± 1.9	85.8 ± 5.1
25	88.0 ± 2.7	89.7 ± 6.7	86.5 ± 2.0	80.1 ± 5.1
30	79.2 ± 2.9	84.2 ± 2.8	83.3 ± 4.3	73.3 ± 4.4
35	76.8 ± 4.3	79.0 ± 6.8	76.3 ± 4.7	67.4 ± 7.0
40	71.8 ± 4.0	71.7 ± 8.1	69.4 ± 5.2	59.2 ± 6.0
45	67.9 ± 3.7	66.8 ± 7.2	64.7 ± 5.3	56.6 ± 7.5
50	62.6 ± 2.1	63.0 ± 6.7	60.7 ± 2.9	50.8 ± 6.4
55	59.4 ± 2.7	58.5 ± 7.9	56.6 ± 2.6	46.6 ± 4.2
60	55.4 ± 2.3	52.9 ± 5.3	50.8 ± 2.6	42.6 ± 5.2
65	52.4 ± 2.8	47.9 ± 3.9	48.0 ± 3.3	39.8 ± 5.0
70	49.8 ± 3.7	43.9 ± 5.4	45.0 ± 4.0	36.9 ± 4.4
75	46.2 ± 3.7	40.6 ± 4.1	43.7 ± 3.4	34.2 ± 3.8
80	42.6 ± 3.4	36.0 ± 5.5	38.8 ± 8.2	31.7 ± 3.7
85	40.0 ± 2.5	34.8 ± 5.8	37.1 ± 4.0	29.4 ± 3.9
90	37.9 ± 4.3	43.1 ± 6.1	34.5 ± 5.2	27.7 ± 5.4

Table 6. Excretion of ^{131}I -Rose Bengal from rat liver after X-irradiation with 500 rad

	Excretion curve	Mean excretion time, T_E (min)	T_E experimental/ T_E control (%)
Non-irrad. (Control)	$\log y = 2.040 - 0.0067 x$	64.8	100
Whole body irrad.	$\log y = 2.074 - 0.0055 x$	79.0	122
Liver irrad.	$\log y = 2.145 - 0.0071 x$	61.2	94
Whole body irrad. with liver shielded	$\log y = 2.099 - 0.0063 x$	68.9	106

Fig. 6. Excretion of ^{131}I -Rose Bengal in rat liver after X-irradiation with 500 rad

ているが ($p < 0.05$), 全身照射群の79.0分に比し延長は軽度であつた。

1000rad 一回肝部遮蔽全身照射群においては、 ^{131}I IRB 注射後15分に最大蓄積値を示し、その排泄率曲線は $\log y = 2.130 - 0.0064 x$ となり、これより求めた平均排泄時間は67.8分となる。非照射群に比し軽度の延長 (105%) がみられる。

肝部照射群および肝部遮蔽全身照射群の両者に平均排泄時間の遅延がみられるが、全身照射群に比し軽度であつた。全身照射における肝機能障害には、肝部照射の効果と肝部遮蔽全身照射の効果の両者が関与しているものと考えられる。

500rad 一回全身照射後6時間における ^{131}I IRB の排泄率曲線を検索した (Table 5, 6, Fig. 6)。 ^{131}I IRB 注射後15分において最大の蓄積を示し、以後、指数函数的に減弱する。 ^{131}I IRB 注射後30分より90分における回帰曲線は $\log y = 2.074 - 0.0055 x$ となり、平均排泄時間は79.0分となる。非照射群に比し 122%の値を示し、1000rad 全身照射と同じ平均排泄時間であつた。

500 rad 一回肝部局所照射後6時間においては、 ^{131}I IRB 注射後15分に最大値を示し、その排泄

率曲線の回帰曲線は $\log y = 2.145 - 0.0071 x$ となり、これより求めた平均排泄時間は61.2分となる。この値は非照射群の94.0%であつた。

500rad 一回肝部遮蔽全身照射では、照射後6時間における排泄率曲線より求めた回帰曲線は $\log y = 2.099 - 0.0063 x$ となり、これより計算した平均排泄時間は68.9分となる。非照射群に比し 106%となつている。

500rad 一回全身照射群および肝部遮蔽全身照射群においては照射後6時間にて明らかな ^{131}I IRB の排泄遅延がみられたが、肝部照射群では平均排泄時間は非照射群のそれを下回り回復していた。この結果より、500rad 照射においても、肝排泄機能に対し、全身照射においては肝に対する直接の照射効果に加えて、全身照射による二次効果が関与していることが推定される。

4. 全身照射後の肝 ^{131}I IRB 排泄機能に対する還元型 glutathione, adrenochrome m.s. および tranexamic acid の影響

照射による肝障害の軽減を目的として、作用機序の異なると考えられる三薬剤を投与し、照射後の ^{131}I IRB 排泄機能を検索した。照射は 500rad 一回全身照射とし、照射後6時間目の ^{131}I IRB 排泄機能をみた。

a. 還元型 glutathione 100 mg/rat を30分前に腹腔内に投与し、500rad 一回全身照射を行った。

非照射群と同じく ^{131}I IRB 注射後10分にて最大値を示し、以後、指数函数的に減弱する。その回帰曲線は $\log y = 2.108 - 0.0074 x$ で表わされ、平均排泄時間 (T_E) は58.7分となつた (Table 7, 8, Fig. 7, 8)。照射単独群の平均排泄時間の79.0分

Table 7. Effects of chemicals on excretion of ^{131}I -Rose Bengal from rat liver 6 hr after whole body X-irradiation with 500 rad

Time after injection (min)	Irradiated groups				Non-irradiated group (Control)
	500 rad	glutathione (100 mg/rat) + 500 rad	adrenochrome m.s. (10 mg/rat) + 500 rad	tranexamic acid (40 mg/rat) + 500 rad	
5	80.8± 5.6	93.4± 3.4	91.6± 4.1	89.2± 8.2	91.0± 4.6
10	89.9± 5.2	99.7± 1.5	99.1± 1.6	96.5± 4.7	100.0± 0.0
15	100.0± 0.0	95.0± 4.2	97.8± 2.6	99.8± 0.0	94.3± 4.7
20	92.8± 2.3	91.8± 2.7	89.4± 2.8	94.2± 3.9	85.8± 5.1
25	88.0± 2.7	84.0± 3.1	84.9± 2.9	87.1± 2.5	80.1± 5.1
30	79.2± 2.9	77.0± 2.4	76.4± 2.8	83.1± 2.4	73.3± 4.4
35	76.8± 4.3	72.4± 6.8	73.0± 4.1	78.1± 2.1	67.4± 7.0
40	71.8± 4.0	65.8± 3.9	65.5± 4.0	72.2± 3.9	59.2± 6.0
45	67.9± 3.7	59.9± 4.3	61.8± 1.6	65.4± 2.7	56.6± 7.5
50	62.6± 2.1	53.5± 3.8	59.1± 1.0	61.0± 4.2	50.8± 6.4
55	59.4± 2.7	50.3± 4.7	52.1± 2.5	55.7± 3.0	46.6± 4.2
60	55.4± 2.3	45.2± 3.7	49.8± 1.9	51.4± 4.8	42.6± 5.2
65	52.4± 2.8	41.4± 3.3	44.9± 2.1	48.5± 4.1	39.8± 5.0
70	49.8± 3.7	39.0± 4.2	41.2± 3.1	45.1± 3.6	36.9± 4.4
75	46.2± 3.7	35.6± 5.0	39.0± 4.3	42.6± 4.2	34.2± 3.8
80	42.6± 3.4	32.6± 3.8	36.6± 3.9	39.1± 5.4	31.7± 3.7
85	40.0± 2.5	29.8± 3.7	34.6± 3.5	37.1± 4.5	29.4± 3.9
90	37.9± 4.3	28.9± 8.2	31.2± 3.8	33.7± 3.8	27.7± 5.4

Table 8. Protective effect of chemicals on excretion of ^{131}I -Rose Bengal examined at 6 hr after X-irradiation with 500 rad

	Excretion curve	Mean excretion time, T_E (min)	T_E experimental/ T_E control (%)
Control	$\log y = 2.040 - 0.0067 x$	64.8	100
500 rad	$\log y = 2.074 - 0.0055 x$	79.0	122
glutathione (100 mg/rat) + 500 rad	$\log y = 2.108 - 0.0074 x$	58.7	91
adrenochrome m.s. (10 mg/rat) + 500 rad	$\log y = 2.082 - 0.0065 x$	66.8	103
tranexamic acid (40 mg/rat) + 500 rad	$\log y = 2.112 - 0.0065 x$	66.8	103

に比し著しく短くなり、非照射群の64.8分を更に下回っていた。

b. Adrenochrome m.s. 10 mg/ratを30分前に腹腔内に注入し、500rad 一回全身照射を行った。

^{131}I IRB 注射後10分にて最大の蓄積を示し、以後、指数函数的に減弱する。30分より90分値の回帰曲線は $\log y = 2.082 - 0.0065 x$ で表わされ、その平均排泄時間は66.8分となった。500 rad 一回全

身照射群の79.0分に比し著しく短縮し、非照射群の64.8分に近い値であった (Table 7, 8, Fig. 8)。

c. Tranexamic acid 40 mg/ratを照射30分前に腹腔内に注入した。

^{131}I IRB 注射後15分にて最大の蓄積を示し、以後、指数函数的に減弱する。30分より90分値の回帰曲線は $\log y = 2.112 - 0.0065 x$ で表わされ、その平均排泄時間は66.8分となった。この場合も

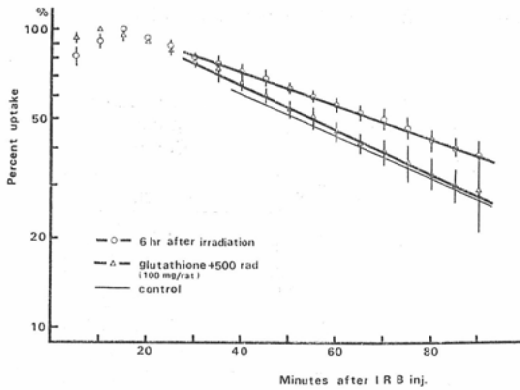


Fig. 7. Protective effect of glutathione on excretion of ¹³¹I-Rose Bengal (IRB) in rat liver at 6 hr after X-irradiation with 500 rad

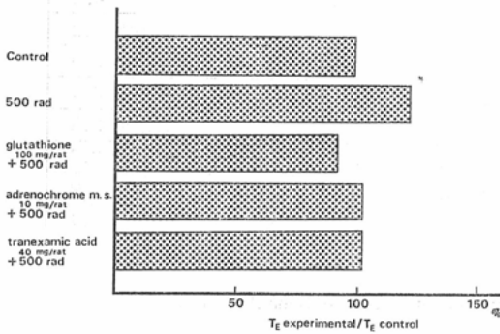


Fig. 8. Protective effect of chemicals on excretion of ¹³¹I-Rose Bengal in rat liver at 6 hr after X-irradiation with 500 rad

500rad 単独照射群の79.0分に比し短縮し、非照射群の64.8分に近い値であつた (Table 7, 8, Fig. 8).

S H化合物である還元型 glutathione, 血管強化剤といわれる adrenochrome m.s. あるいは抗プラスミン作用を有する tranexamic acid のいずれにおいても、照射前投与により明らかに照射後の¹³¹I-IRB 排泄機能の障害を軽減している結果であつた。

考 察

照射しない正常ラットにおける肝 ¹³¹I-IRB 蓄積排泄率曲線は、¹³¹I-IRB 注入後に急速に肝に蓄積され、10分後に最大の蓋積を示し、ついで排泄のため40分後まで次第に減弱し、以後、排泄の速度は減少した。この肝 ¹³¹I-IRB 排泄率曲線を解析し、

第1相排泄率曲線 (E₁), 第2相排泄率曲線 (E) および (E₁-E) 曲線がそれぞれ指数函数的に減弱することを認め、それぞれの 1/e に減弱する時間を平均減弱時間として表わした。

非照射ラットでは、第1相平均排泄時間 (T_{E1}) は57.9分、第2相平均排泄時間 (T_E) は64.8分、(E₁-E) 曲線の平均排泄時間 T_(E1-E) は19.3分であつた。

Lowenstein¹⁷⁾ は肝部における測定値を ¹³¹I-IRB 蓄積排泄率曲線として片対数グラフに描記し、これが摂取曲線 uptake line (U) および排泄曲線 excretion line (E) とに分けられることを示し、U および E の半減時間を求め、これを uptake halftime (T_U) および excretion halftime (T_E) として表現している。

久田⁷⁾ は Lowenstein と同様にして、縦軸に計数値の対数を取り、横軸に時間目盛を取り、同様の解析を行い、これより1分当りの摂取率および排泄率の変化を求め、これを摂取速度 (K_u) および排泄速度 (K_e) として表現している。

Lowenstein および久田は、排泄率曲線を一つの指数函数的減弱を示すものと考えている^{7, 17)}。

静注された ¹³¹I-IRB は血液中では急速に減衰し、一方、肝では速かな摂取がみられる。肝部計測における初期の上昇は、¹³¹I-IRB 静注後5分ですでに最高値の90%程度に達するが、この急激な上昇は、注射された ¹³¹I-IRB が血液によって肝に運ばれたことを示すものである。

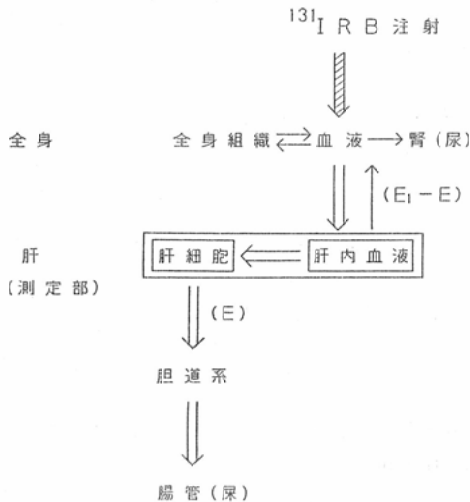
静注された Rose Bengal は肝組織内分布では肝細胞内にとり入れられているといわれる^{18, 19)}。肝における測定では、肝内血液中の ¹³¹I の放射能および肝細胞内 ¹³¹I の放射能をあわせて測定しているものであろう。

板東は²⁾ 家兎肝における実験から、¹³¹I-IRB の排泄率曲線が一つの指数函数曲線として表現されることは少なく、少なくとも二相性の減弱を示すことを認め、排泄率曲線は血流による減弱 (E₁-E) および肝細胞よりの排泄 (E) の二つの要素より成ると考えるのが適当で、肝組織に対する障害の指標として、肝細胞の機能を表わすと考えられる

第2相排泄率 (E) を用いることが適当であると述べている。

本実験の結果も、ラット肝の ^{131}I IRB 排泄率曲線は二相性を示し、平均排泄時間 (T_E) が64.8分の第2相排泄率曲線と平均排泄時間 ($T_{(E_1-E)}$) が19.3分の血流による排泄率曲線の和として表現することができたが、この値は家兎における62分および16分に近似した値であった。

肝における ^{131}I IRB の蓄積排泄は次の如く考えられる。血流中に注入された ^{131}I IRB は血液を通じて全身組織に運ばれる。肝内血液中より肝細胞に速かにとり入れられる。肝の ^{131}I IRB の一部は血流によつて再び肝外に運ばれ、大部分は肝細胞の機能としてゆるやかに胆道系を通じて腸管および尿中に排泄される。この肝よりの排泄が肝機能障害を直接に表現するものである。



ラットの1000 rad 一回全身照射においては、肝の ^{131}I IRB 平均排泄時間は照射後3時間、6時間において明らかに遅延が認められ、24時間後においては更に増強されている結果であった。

一般に、肝は放射線に対し感受性の低い臓器とされ、形態的に明らかな変化を起こすには数千Rの大線量を必要とするといわれている⁶⁾⁹⁾¹⁵⁾。

Ogataら²¹⁾は、肺癌照射例の剖検において、照射野に含まれ、1400~7200Rを分割照射された肝組織の20日、50日および100日の病理組織所見を

報告し、内皮細胞の消失、内皮下ト銀線維の断裂および肥厚など肝血管系、殊に、微小静脈の変化を認め、膨化した細胞および線維性組織形成による静脈栓塞をも認めている。

藤原⁵⁾は、マウスの500~1000radの一回全身照射により、肝毛細血管の局所的狭窄、拡張、血管壁透過性の亢進および血管の走行異常を認め、この変化は照射後3時間から認められ、24時間後において更に増強するという。

細胞学的検索では、細胞の形態学的変化は照射数時間後に著明にみられるといわれ、ミトコンドリア、細網内構造および脂肪変性などが報告されている³⁾⁶⁾。

^{131}I IRBによる肝機能検査法は、一般に実施されている肝機能検査BSP試験等と明らかな相関関係が認められ、しかも数倍鋭敏であるといわれる¹³⁾。

1000rad一回照射によつて、 ^{131}I IRB排泄機能は早期より明らかな低下が認められ、24時間後においても更に増強されていた結果は、 ^{131}I IRBによる肝機能検査法が鋭敏であることを示している。

本実験における照射後の肝 ^{131}I IRB 排泄機能の経時的变化は、照射後の肝における形態変化、殊に、微小血管系の変化⁵⁾と一致し、照射後の肝 ^{131}I IRB排泄機能の変化に対して微小血管系の変化が重要な一因であることが推定される。

肝部局所照射、全身照射および肝部遮蔽全身照射の肝機能に対する影響を比較すると、1000 rad照射6時間後において、肝部局所照射では平均排泄時間 (T_E) の遅延がみられ、500rad照射では平均排泄時間 (T_E) はむしろ促進される。肝部遮蔽全身照射では明らかな遅延がみられ、全身照射では両者の効果の加乗として現われている。全身照射による肝の ^{131}I IRB 排泄機能に対する効果は、肝部局所照射による肝実質細胞障害に加えて肝外の照射の効果加わっていることが推定される。

草野は、血清 Alkaline Phosphatase 活性値は肝臓部一時照射では2000R以上の照射で低下を来たすが、全身照射では450Rで著明な低下を示すこ

とを認めている¹⁹⁾。

家兎の肝排泄機能に対する照射実験では、肝組織に対する照射の直接の影響は照射後早期より現われ、かつ、この早期の変化は速やかに回復するが、間接作用は早期には現われず、のちに著明になるという²⁰⁾。

麻植²⁰⁾は、マウスの放射線照射後の肝毛細血管系の変化を全身照射群、肝部分照射群および肝遮蔽全身照射群について比較検討し、全身照射後の肝微小血管系における変化には、肝に対する放射線の直接効果と全身的二次効果とが関与しているという。

これらは、いずれも全身照射による肝障害に間接効果が関与していることを示すものであろう。

照射6時間後においては、肝部局所照射による肝細胞の排泄機能の遅延はすでにかなり回復しているが、全身照射および肝部遮蔽全身照射では排泄時間の遅延が認められる。照射による肝外の二次的効果が肝細胞に作用し、これを障害することを示すもので、肝組織に対する放射線の間接効果あるいは遠隔効果の存在を示すものである。

還元型 glutathione の照射前腹腔内投与により、500rad 全身一回照射による¹³¹IRB 排泄の著明な遅延は、照射後6時間においてすでに回復し、非照射群の平均排泄時間を更に下回る結果であった。

還元型 glutathione は γ -L-glutamyl-L-cysteinyl-glycine なる構造を有する白色結晶粉末で、水に溶け易く、通常の有機溶媒には不溶の物質である。Glutathione は生体内において酸化還元系の機能促進、SH酵素の賦活化、抱合解毒作用等の重要な働きをもち、すでに多くの領域の治療に利用されている。

放射線照射による生体あるいは酵素系の障害に対する glutathione の効果については、SH基が関与する酵素の照射による不活性化は、glutathione を加えることによつて回復することが明らかにされ、in vivo においても、SH化合物である cysteine 等は哺乳動物の致死効果を軽減することがひろく認められ、臨床面にも放射線治療患者の

障害の防止、軽減に利用されている²¹⁾。

SH化合物の放射線障害防護の機序は、放射線化学的立場から、照射によつて生体の水などに生じる自由基とSH基が反応することにより放射線効果を減少させると説明されている²²⁾。

細胞学的な放射線防護機構として、河村、小林らは¹²⁾、cysteamine などの放射線防護作用を有する化合物は細胞周期を短縮し、照射による分裂抑制からの回復を促進する細胞内代謝の賦活作用をあげている。

照射しないラットの¹³¹I-Rose Bengal の排泄機能に対し還元型 glutathione の投与は影響を与えないが、照射後の¹³¹IRB 排泄機能障害が照射後6時間目においてすでに照射前の状態にまで回復していたことは、特異的な放射線化学で説明される照射されたSH酵素の賦活化、細胞障害の回復促進のほか、肝の抱合解毒作用促進などの glutathione 自身の薬理作用も関与しているものと推定される。

照射後の肝における微小血管系変化を軽減することにより肝障害を防護する目的でadrenochrome誘導体の効果を検討した。

500rad 全身一回照射により肝の¹³¹IRB 排泄は著しく遅延するが、adrenochrome m.s. の照射前投与により、照射後6時間において¹³¹IRB の平均排泄時間は非照射群にほぼ近い値にまで短縮している。

Adrenaline の止血効果が生体内酸化産物である adrenochrome に起因することが証明されてから、adrenochrome はadrenaline と異なり交感神経刺激作用を殆ど持たず、大量投与による止血効果が期待できるため、止血剤として臨床的にひろく応用されている。

Adrenochrome の誘導体である adrenochrome monoaminoguanidine sulfate も優れた止血作用と共に、マウスに対する放射線防護作用をもつことが菅原らによつて報告されている²³⁾。

河村および藤原は、肝および小腸毛細血管系における全身照射の影響に対する adrenochrome monoaminoguanidine sulfate の防護効果を検討

し、照射前30分に1mgを腹腔内投与することにより、照射後の毛細血管系にみられた変化はいずれも軽減されたと報告している¹²⁾。

Adrenochrome m.s. の肝排泄機能に対する放射線防護効果は、微小血管系に対する効果、特に肝毛細管系の照射による障害の軽減が主因となるものと考えられる。

Tranexamic acid (trans-aminomethyl)は強力な抗プラスミン作用をもち、vascular integrityとして止血に関与する止血剤とされ、また、血管透過性を抑制する作用も認められている¹⁰⁾。

Tranexamic acid の照射前投与により、全身照射による6時間後のラット肝の¹³¹I-IRB 排泄遅延は非照射例には近い値にまで回復していた。

血管系の障害を軽減する作用をもつ tranexamic acid あるいは adrenochrome 誘導体が照射後の肝機能障害を軽減することは、一回全身照射後の肝の組織学的所見あるいは毛細管系の変化が、照射による肝機能障害に毛細管系の障害が重要な一因であることを示すものであろう。

臨床にひろく用いられている glutathione, adrenochrome あるいは tranexamic acid などの薬剤投与により、照射による肝機能障害を著しく軽減し得ることは、放射線治療遂行の制限となる肝機能障害、放射線宿酔などの予防、治療に用い得る可能性がある。

結 論

肝機能に対する放射線照射の影響を、ラット肝の¹³¹I-Rose Bengal (¹³¹I-IRB)排泄機能を指標として検討した。

1. 正常ラットにおける肝¹³¹I-IRB 排泄率曲線は、肝細胞排泄機能を表現する排泄率曲線 (E) {平均排泄時間 (T_E) - 64.8分} および血液による排泄機能を表現する (E_1 -E) 曲線 {平均排泄時間 ($T_{(E_1-E)}$) - 19.3分} より成っている。

2. 1000rad 一回全身照射により、肝の¹³¹I-IRB の排泄は照射後3時間、6時間において明らかに遅延し、24時間後においては更に遅延していた。

3. 肝部局所照射6時間後において、1000rad 照射では¹³¹I-IRB の明らかな排泄遅延が認められ

たが、1000rad 全身照射群のそれに比し軽度であった。肝部遮蔽1000rad 全身照射後6時間における¹³¹I-IRB の排泄遅延は、全身照射および肝部局所照射群のそれに比し軽減されていた。

4. Glutathione, adrenochrome および tranexamic acid の照射前投与により、全身照射による肝の¹³¹I-IRB 排泄機能障害は明らかに軽減される。

実験にあたり御教示、御協力を頂いた藤原寿則講師、河原良英技官に感謝致します。本研究の一部は、昭和46年度、47年度の文部省科学研究費補助金の援助によった。

文 献

- 1) Bacq, Z.M. and Alexander, P.: *Grundlagen der Strahlenbiologie*, Georg Thieme, Stuttgart, 1958.
- 2) 板東章二: X線照射の肝機能に及ぼす影響, ¹³¹I-Rose-Bengal 法による実験, 日本医放会誌, 25 (1965), 101—114.
- 3) Braun, H.: *Leber*. in *Strahlenpathologie der Zelle*, 233—247, Georg Thieme, Stuttgart, 1963.
- 4) Ellinger, F.: *Medical Radiation Biology*, 256—264, Charles C Thomas, Springfield, 1957.
- 5) 藤原寿則: 正常組織に対する放射線の作用, 3. 肝毛細血管に対する作用, 日本医放会誌, 29 (1969), 553—557.
- 6) 早川勝己: X線照射の肝臓組織に及ぼす影響について (第1報), (第2報), (第3報), (第4報), 日本医放会誌, 19 (1959), 293—321.
- 7) 久田欣一, 川西 弘: アイソトープ標識化合物による肝機能検査法—特に¹³¹I 標識ローズベンガルを中心に—, 日本臨床, 19 (1961), 1301—1308.
- 8) Hollaender, A.: *Radiation Biology I*, 297—299, 941—944, McGraw-Hill, New York, 1956.
- 9) Ingold, J.A. et al.: *Radiation hepatitis*. *Amer. J. Roentgenol.* 93 (1965), 200—208.
- 10) 河北靖夫ほか: 抗プラスミン療法, 419—425, 第一製薬, 東京, 1968.
- 11) Kawamura, F. and Kobayashi, J.: The cytological protection mechanisms of MEA, AET and serotonin in mammalian cells. *Rad. Soc. Jap.* (1967), 89—94.
- 12) 河村文夫, 藤原寿則: 毛細血管系に対するコバルト60γ線照射の影響と S-Adchnon の防護効果, 薬物療法, 2 (1969), 105—111.
- 13) 川西 弘: Radioisotope による肝機能検査法,

- 第1編 ^{131}I 標識ローズベンガルによる肝機能検査法の臨床的評価, 金沢医理学叢書, 63 (1961), 26—52.
- 14) Kraut, J.W. et al.: Hepatic effects of irradiation. *Front. Radiation Ther. Onc.* 6, 182—195, S. Karger, Basel, 1972.
 - 15) Kurohara, S.S. et al.: Response and recovery of liver to radiation as demonstrated by photoscans. *Radiology* 89 (1967), 129—135.
 - 16) 草野 治: 放射線肝臓障害の研究, 特に Alkaline Phosphatase に及ぼす影響について (第一編) 血清 Alkaline Phosphatase に及ぼす影響, 日本医放会誌, 20 (1960), 550—560.
 - 17) Lowenstein, J.M.: Radioactive Rose Bengal test as a quantitative measure of liver function. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 93 (1956), 377—378.
 - 18) Mendeloff, A.I.: Fluorescence of intravenously administered Rose Bengal appears only in hepatic polygonal cells. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 70 (1949), 556—558.
 - 19) 三輪清三ほか: 放射性同位元素を応用せる肝臓並びに胆路系疾患の診断, 総合臨床, 8 (1959), 920—931.
 - 20) 麻植淳治: 未公開.
 - 21) Ogata, K. et al.: Hepatic injury following irradiation —A morphologic study—. *Tokushima J. Exp. Med.* 9 (1963), 240—251.
 - 22) Rubin, P. and Casarett, G.W.: *Clinical Radiation Pathology I*, 266—292, W.B. Saunders, Philadelphia, 1968.
 - 23) Sugahara, T. and Tanaka, T.: Protection against whole body X-irradiation by adrenochrome monoguanylhydrazone methane-sulphonate in mice. *Nature* 220 (1968), 271—272.
 - 24) Taplin, G.V. et al.: The radioactive (^{131}I -tagged) Rose Bengal uptake excretion test for liver function using external gamma-ray scintillation counting techniques. *J. Lab. Clin. Med.* 45 (1955), 665—678.