



Title	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
Author(s)	藤原, 寿則
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1969, 29(5), p. 547-552
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16636
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

2. 腎毛細血管に対する作用

徳島大学医学部放射線医学教室（主任 河村文夫教授）

藤 原 寿 則

（昭和43年12月20日受付）

Studies on the Irradiation Effects on Normal Organs

2. The Influences of γ -ray Irradiation on Small Blood Vessels of Mouse Kidney

By

Kazunori Fujiwara

Department of Radiology, School of Medicine, Tokushima University

(Director: Prof. Dr. Fumio Kawamura)

The effects of the whole body irradiation on small blood vessels of kidney in mice were investigated utilizing India ink method with respects to (A) successive changes of small blood vessels after a single exposure and (B) the effects of time factors for these changes.

A) Irradiation of 300 and 1000 rads in a single exposure (50 R/min, tissue dose) were applied and microangiograms were examined before the irradiation as well as at 3 hours, 1, 3, 5, 15 days after irradiation.

Changes, such as partial narrowing, dilatation and increase of permeability of blood vessels of kidney in mice were observed by whole body irradiation with a dose level of 300 rads, and they were proportional to dose applied.

B) Two groups of animals were irradiated with 300 rads (by different dose rate).

One group by 5 R/min and another by 50 R/min of dose rate.

In order to examine the effects of fractionation, 1000 rads were irradiated in 4 and 10 fractions in 10 days.

Microangiography was examined at 1, 2, 3 and 4 weeks after the beginning of irradiation.

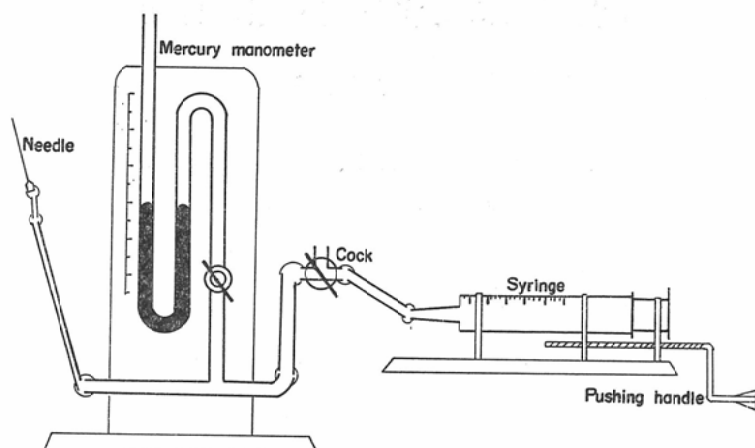
It was suggested that larger dose rate irradiations induced greater effects than those of lower dose rate exposure on the small blood vessels of mice kidneys, and when overall time and the total dose were constant, the more the fractionation numbers were, the smaller the damages in capillaries were.

緒 論

癌の放射線治療においては選択的に癌組織のみを照射することが困難なことが多く、癌を死滅させ治療成績を向上させるためには照射野に含まれる組織に対する放射線の障害に関する知見が必要である¹⁾²⁾³⁾。組織における放射線障害のうち、血

管系、殊に毛細血管系に対する放射線の影響が重視されているが動物における実質臓器の毛細血管系に対する影響についての報告は少ない⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾。本報告においては実質臓器として重要な腎の血管系につき末梢循環系の毛細血管系などの形態学的検索に優れている墨汁法⁹⁾を用い照射による変化

Fig. 1. India ink infusion apparatus



を検索した。

一回全身照射後の経時的变化に併せて線量率および分割因子の影響についても検討を試みた。

実験方法

実験動物としては Swiss albino 系マウス雄（体重約 20 g）を用いた。恒温室にて固形飼料（オリエンタル MC-5）および水にて飼育した。

照射には、対照群は10匹、一回照射群は30匹、分割照射群は各20匹を使用した。照射線量は 300 rad, 1,000rad一回全身照射および 100rad 毎日および 250rad 4 日毎の反復照射を実施した（Table 1）。

Table 1. Experimental groups

	Dose (rad)	Dose rate (R/min)	Overall time
A	300	50	Single exposure
B	1,000	50	Single exposure
C	300	5	Single exposure
D	100×10	50	10 days
E	250×4	50	10 days

線量率は50R/分および5R/分の2種である。照射は⁶⁰Co 遠隔大量照射装置（1,000 Ci および 109Ci）を用い厚さ2cmの Mix D で作られた照射容器を使用した。

線量測定は照射容器中央における線量をもつてマウス線量 (rad) とした。測定は Radcon 線量計 (Probe 606) によつた。

血管造影は墨汁法によつた。マウスをエーテル麻酔下、背臥位にて開胸、墨汁注入装置 (Fig. 1) を用い、120mmHgの定圧下にてマウス左心室より40度に加温せる3%ゼラチン加墨汁を約2cc注入した。

腎を摘出後直ちに冷蔵庫にて3時間冷却。形のごとく固定（10%ホルマリン液にて1日）、アルコール脱水後パラフィン包埋、25μの組織標本作製した。照射後経時的に血管造影を実施した。

実験成績

1. 正常マウス腎の血管像

正常マウス腎の血管系は腎動脈が腎門より入り、葉間動脈に分枝して実質中を走り、皮質と髄質との境界で表面にほぼ平行に走る弓形動脈となる。これより腎表面に向つて放射状に走る分枝を出し、さらに分枝した血管は糸球体を形成する。糸球体から出た輸出管は尿細管を包む毛細血管の網目を形成する。静脈は動脈とほぼ同じ経路をへて腎静脈となる。

照射しないマウスの腎皮質小血管像は、弱拡大像にて規則正しい網目状をなす。皮質小血管および散在する糸球体を認める。強拡大像にては糸球体毛細血管の走行と血管極とが明瞭に見られる (Fig 2, 3)。

2. 一回全身照射マウス腎の血管像

一回全身照射線量は 300rad および 1,000 rad 線量率は50R/分である。照射後3時間、1日、3

Fig. 2, 3. The microangiography in the mouse with normal kidney.

Fig. 2

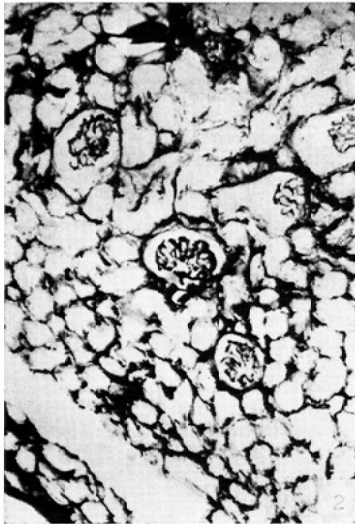
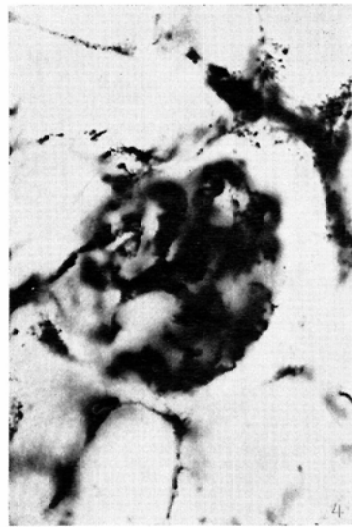


Fig. 3



Fig. 4. The microangiography of the mouse kidney in 3 hours after irradiation (1,000 rad)



照射後3日目および5日目では糸球体血管の拡張、皮質血管の走行異常などは持続するも血管外浸出はほとんど認められなくなる。

照射後15日には、軽度の糸球体毛細血管拡張はなお持続するも皮質血管の走行異常、血管外浸出は認められない。

b) 1,000rad 一回照射群

照射後30分にて皮質血管の走行異常、墨汁コロイドの血管外浸出、糸球体毛細血管の部分的狭窄および拡張が明らかに認められる (Fig. 4)。

照射後1日にてこれらの変化はさらに高度となり、糸球体血管の著しい拡張、血管外浸出を認める。

照射後3日目および5日目にてこれらの変化は持続する。

照射後15日には皮質血管の走行異常、血管外浸出は軽度ではあるがなお認められ、糸球体血管の拡張は持続する。

^{60}Co - γ 線照射後の腎毛細血管系は、3時間の早期において皮質血管の走行異常、糸球体血管の部分的狭窄と拡張および墨汁コロイドの血管外浸出が認められる。

照射後1日にてこれらの変化はさらに高度となり、皮質血管の走行異常、糸球体毛細血管の拡張

日、5日および15日目に血管造影を行った。

a) 300rad 一回照射群

照射後3時間においては皮質血管の軽度の走行異常、糸球体毛細血管の部分的狭窄および拡張、墨汁コロイドの軽度の血管外浸出が認められる。

照射後24時間では、高度の糸球体血管の拡張、血管外浸出が認められ皮質血管の走行異常も続いて認められる。

Fig. 5. The microangiography of the mouse kidney in 1 day after irradiation (1,000 rad).

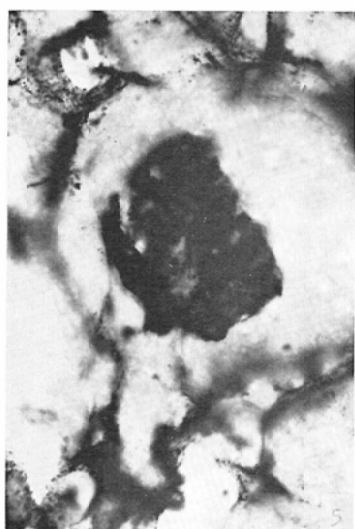
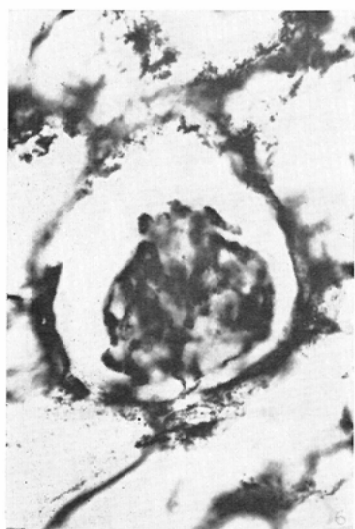


Fig. 6. The microangiography of the mouse kidney in 15 days after irradiation (1,000 rad).



および血管外浸出が明らかに認められる (Fig. 5).

照射後3日目および5日目においてこれらの変化はやや軽度となるも持続し、15日にも毛細血管の拡張はなお持続する (Fig. 6).

この変化は 300rad 照射においても明らかに認められ、1,000rad 照射群にては変化はさらに高度で回復も遅延する。

Fig. 7. The microangiography of the mouse kidney in 1 day after irradiation (300 rad, 5 R/min).



3. 線量率因子に対する検討

腎毛細血管系に対する線量率因子を検討するために線量率を 50R/分および 5 R/分として 300rad 一回全身照射後の腎毛細血管の変化に対する影響を検討した。

線量率 50R/分照射群にて、照射後 3 時間より皮質血管の走行異常、糸球体毛細血管の部分的狭窄および拡張、墨汁コロイドの血管外浸出を認める。照射後 24 時間にてこれらの変化はさらに高度となる。照射後 3 日ないし 5 日には糸球体血管の拡張および皮質血管の走行異常は持続し、照射後 15 日にも糸球体毛細血管の走行異常は持続する。

線量率 5 R/分の 300rad 一回全身照射群においては照射後 3 時間目では皮質血管の軽度の走行異常、糸球体毛細血管のわずかの拡張を認めるが墨汁コロイドの血管外浸出はほとんど認めなかつた (Fig. 7)。

照射後 24 時間においても皮質血管の軽度の走行異常と糸球体血管の拡張のほか認むべき変化はなかつた。

照射後 3 日目においては、糸球体毛細血管の軽度の拡張のほか変化は認められない。

照射後 15 日目においては、腎血管像は対照群と

差異を認めなかつた。

線量率50R/分で照射した場合の変化は5R/で照射した場合よりも明らかに高度でその変化は長く持続していた。

4. 分割因子に対する検討

平均毎日線量を100radとして100rad 毎日照射および250rad 4日毎照射の2群の分割による効果の差を検討した。両群の照射期間は10日で総線量は1,000radである。線量率は50R/分である。血管造影および観察は照射開始後第1, 第2, 第3および第4週とした。

100rad 毎日照射群にては、照射開始後1週目より皮質血管の走行異常、糸球体毛細血管の拡張および墨汁コロイドの血管外浸出を認むも何れも軽度である。

これらの変化は、照射を終了した第2週および第3週にてもなお持続するも、第4週目にては糸球体毛細血管の拡張以外の所見は回復する。

250rad 4日毎照射群においては、照射開始後第一週において皮質血管の高度な蛇行性走行異常、著明な墨汁コロイドの血管外浸出および糸球体毛細血管拡張を認める。

照射後第2週および第3週目の血管像にてもこれらの変化は持続する。

第4週目にて皮質血管の走行異常はかなり回復するが糸球体毛細血管の中等度拡張像は持続する。

照射期間および照射線量を一定とした場合、腎毛細血管系に対する照射の影響は250rad 4日毎照射は100rad 毎日照射に比較して変化は明らかに高度であつた。

総括及び考按

腎小血管系に対する一回全身照射の影響は腎皮質血管の走行異常、糸球体毛細血管の拡張および墨汁コロイドの血管外浸出である。この変化は照射後3時間においてすでに認められ、照射後1日ないし3日にても最も高度となり照射後15日にても変化は残存する。

一回全身照射により早期より明らかに腎血管の障害が認められ、線量の増加により変化は高度となりかつ持続する。

毛細血管は循環系のうち最も放射線感受性が高

く⁵⁾⁸⁾¹⁰⁾¹¹⁾、照射後の血管拡張、機能的变化などが報告されている。マウス皮質の局所照射にて、2,700R大量照射後2ないし7日に血管拡張、透過性の亢進がみられるという。人皮膚の局所照射では100radにても壁透過性の亢進がみられるという⁸⁾。

肝毛細血管系の変化において300ないし1,000radの全身照射後に血管外浸出、血管の走行異常、血管拡張が早期より認められている。¹²⁾

本実験で認められた腎糸球体毛細血管の形態的变化は一般毛細血管系と同じ変化と考えられる。

腎は放射線抵抗性臓器とされていたが、近時比較的小線量にても照射後の機能的および形態的障害がみられるといわれる。Feine²²⁾は2,000Rから3,000Rの一回照射によつて一時的な糸球体の充血と腎小体上皮細胞の永続的な変化を認めている。

Cosgrove¹³⁾は300Rより1,200Rのマウス全身照射により、glomerulosclerosisがみられ、1,200R照射では90%に発生するという。

教室の北島¹⁴⁾はマウスの腎組織にては300ないし500R一回全身照射により糸球体および腎間質組織の血管系における血管拡張、充血、出血、被蓋細胞の変性が照射後3時間よりみられ、28日後に至るも消失しないことを認めている。尿細管上皮細胞の変性は24時間後よりみられ28日に至るもなお認められるという。

腎機能については、早期における尿細管障害としてalbuminurieおよび照射後数ヶ月の血管系の変化による腎不全、血圧上昇が注目されている。

我々の家兎腎における300radないし1,000radの一回局所照射の経静脈性腎盂撮影法による腎機能検査では、腎実質造影時間の遅延、腎実質排泄時間の遅延、腎盂・尿管の変形などが認められる。これらの変化は早期より認められ、7日後においても完全には回復しない¹⁵⁾。

照射による腎機能の変化と腎毛細血管系の変化の時間的経過と併せ考えると、血管系の変化が腎機能障害の一つの因子であると推察される。

照射による腎血管障害に対する線量率の影響についてみると50R/分照射群にては線量率5R/分照射群よりも明らかに腎血管障害が高度であつた。

一般に線量率を小さくすると効果は減少するといわれ致死効果¹⁶⁾、皮膚反応¹⁷⁾、癌の致死効果¹⁸⁾などについてひろく認められている。

腎の排泄機能に対する影響においてもこの程度の線量率の差において明らかに低線量率照射の障害が軽度であつた¹⁵⁾。臨床に用いられる5R/分～50R/分のわずかの線量率の差においても明らかに線量率効果が認められる結果であつた。

致死効果などで線量率因子の有効な原因の一つとしてかかる毛細血管系の線量率因子の効果がかなり関与しているものと考えられる。

腎毛細血管系に対する照射の影響は、照射期間および照射線量を等しくした場合、一回線量を大とし分割回数を少なくした方が、一回線量を小とし分割回数を多くした群よりも障害が大である結果であつた。

腎の排泄機能に対する照射の影響においても同様の結果が得られている¹⁵⁾。

マウスに対する致死効果に関する教室の実験では週間線量を等しくして分割をかえた場合一回線量を大として分割回数を少なくした場合一回線量を小とし分割回数を多くした場合よりも致死効果は大であつた¹⁹⁾。同様の関係は皮膚反応についても成立する²⁰⁾。

時間一線量相関 (Time-dose relationship)²¹⁾によれば、週間線量を一定にした場合に一定の効果を実現するのに必要な線量は等しくなるはずであるが、週間線量を等しくし、分割をかえたこれらの実験では一回線量を大とし分割を少なくした方が障害が大であつた。一回線量を大にすると致死効果とか腎機能、毛細血管など周囲組織の障害が大きくなるが腫瘍に対する照射効果と併せ考慮すべき課題である。

結 論

腎毛細血管系に対する⁶⁰Co- γ 線照射の影響を墨汁法による腎血管像より検討した。線量率および分割因子の影響についても検討した。

1) 腎血管に対する一回全身照射の影響は糸球体毛細血管の局所的収縮および拡張、血管壁透過性亢進、皮質血管の走行異常などが認められる。

この変化は照射後3時間にてすでに認められ照射後1日目において最も高度であつた。照射後15日目においては300rad照射群にては変化はほとんど回復していたが、1,000rad照射群にては障害

はなお維持していた。

2) 照射後の腎血管像の変化は線量率50R/分照射群では線量率5R/分照射群よりも明らかに高度であつた。

3) 照射線量および照射期間を等しくし100rad毎日照射および250rad4日毎照射につき照射による腎血管障害を比較検討した。

照射後の腎血管障害は250rad4日毎照射の群にては100rad毎日照射に比較して大であつた。

稿を終るにあたり、終始懇篤な御指導と御校閲を賜った恩師河村文夫教授に対して謹んで感謝を捧げます。

文 献

- 1) Paterson, R.: "The Treatment of Malignant Disease by Radiotherapy," Edward Arnold, London (1963).
- 2) 江藤秀雄他編: 放射線医学, 医学書院 (1959).
- 3) 宮川正他監修: 放射線治療学, 朝倉書店 (1967).
- 4) Willoughby, D.A.: Brit. J. Rönt., 33, 515 (1960).
- 5) Jolles, B. and Harison, R.G.: Brit. J. Radiol., 39, 12 (1966).
- 6) Sterner, P. S. et al.: Radiation Research, 34, 138 (1968).
- 7) Cali, A. u. Vicenzo Verga, V.: Strahlentherapie, 112, 604 (1960).
- 8) Ellinger, E.: "Medical Radiation Biology," Charles C. Thomas, Illinois.
- 9) 末梢循環研究会編: 末梢循環とその病態生理, 東京大学出版会, 東京 (1967).
- 10) Devik, A.: Acta Radiol., Suppl. 119 (1955).
- 11) Fleire, U.: "Strahlenpathologie der Zelle" Stuttgart, (1963).
- 12) 藤原寿則: 正常組織に対する放射線の作用, 3, 肝毛細血管について (投稿中).
- 13) Cosgrove, G.E. et al.: Radiation Research, 25, 725 (1965).
- 14) 北島多実生: 四国医誌, 21, 1 (1965).
- 15) 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 (投稿中).
- 16) Thomson, J.F.: Am. J. Roent., 69, 826 (1953).
- 17) Rejewky, B.: Strahlendosis and Strahlenwirkung., Georg., Thieme, Stuttgart (1965).
- 18) Mitchell, J.S.: "Studies in Radiotherapeutics" Blackwell, Oxford, 234 (1960).
- 19) 河野幸子: 時間因子の検討, マウス致死効果に対する分割因子の実験的研究 (印刷中).
- 20) Fowler, F. et al.: Brit. J. Radiol., 36, 188 (1963).
- 21) Ellis, F.: Brit. J. Radiol. 36, 153 (1963).
- 22) Feine, U.: "Strahlenpathologie der Zelle", Stuttgart, (1963).