



Title	正常組織に対する放射線の作用;肝微小血管系に対する照射効果
Author(s)	麻植, 淳治
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1976, 36(4), p. 342-350
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/16718">https://hdl.handle.net/11094/16718</a>
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； 肝微小血管系に対する照射効果

徳島大学医学部放射線医学教室（主任：河村文夫教授）

麻 植 淳 治

（昭和50年10月15日受付）

（昭和50年11月25日最終原稿受付）

Effects of irradiation on normal organs:  
Irradiation effects on the fine vasculature of mouse liver

by

Junji Oe

Department of Medical Radiology, School of Medicine, Tokushima University  
(Director: Prof. Fumio Kawamura)

---

*Research Card No.: 404*

---

*Key Words: Liver, Fine vasculature, Radiation effect, Abscopal effect*

---

The effects of irradiation on the fine vasculature of mouse liver after whole body irradiation, local irradiation on liver, and whole body irradiation with liver shielded were examined utilizing Indian ink method.

- 1) Three hours after a whole body irradiation with 1000 rad, partial narrowing of capillaries and increased extravascular exudation of Indian ink colloid in the peripheral regions of lobules were observed. One to three days after irradiation, marked dilatation and increased exudation of colloid in fine vasculatures were observed.
- 2) In the cases of the local irradiation on liver with 1000 rad, marked dilatation of lobular fine vasculatures was seen at 3 hours after the exposure. The dilatation of fine vasculatures during 3 days after irradiation was seen, but extravascular exudation of colloid was not observed.
- 3) Partial narrowing of lobular fine vasculatures and slight exudation of colloid were observed at 3 hours after a whole body irradiation with liver shielded. One to three days after irradiation, fine vasculatures were observed having been dilated and exudation of colloid became more conspicuous.
- 4) The injuries of fine vasculatures of mouse liver after a whole body irradiation consisted of direct effect induced by local irradiation on liver and indirect effect caused by whole body irradiation.

## 緒 言

肝は放射線感受性の低い臓器とされ<sup>1)2)3)4)5)</sup>、形態学的に明らかな変化をおこすには大線量を必要と

するといわれ<sup>1)11)14)16)</sup>、臨床的にみられる肝の照射後の組織変化は、肝の微小血管に対する放射線の障害による二次的変化が重要な役割をもつこと

が指摘されている<sup>1)14)21)23)</sup>。

照射後にみられる肝機能障害についても、肝臓に対する直接の効果と共に、肝臓部照射による、いわゆる間接効果が寄与することが知られている<sup>2)8)7)17)</sup>。

本論文においては、照射による肝機能障害に重要な肝微小血管に対する影響と、間接効果の存在を解明するために、全身照射、肝臓部照射および肝遮蔽全身照射の影響を、墨汁法を用いた血管造影法により検索した結果を報告する。

#### 実験方法

実験動物として、体重約20gのddY系マウス雄を用いた。動物は固型飼料（オリエンタルMF）および水にて飼育した。

照射群は、全身照射、肝臓部照射および肝遮蔽全身照射の三群で、動物数は対照群10匹、照射群は各群30匹である。

照射は直線加速器（ML-15-II型）にて発生した6MV X線（100パルス/秒、パルス幅2μ秒）を用い、焦点動物中心間距離100cm、100R/minの線量率で、1000radの1回照射である。

動物は背臥位に固定し、線量分布を考慮して上下を1cm厚のアクリル板ではさみ照射した。肝臓部照射法として、透視下で肝臓の位置を確かめ、皮膚面に印をつけた。これを中心として幅1cmの横断照射野を用いたが、マウス肝臓は十分に照射野中に含まれていた。

肝遮蔽全身照射は、透視下で確かめた肝臓部を幅1cm、厚さ5cm、長さ15cmの鉛ブロックで遮蔽し、全身照射を実施した。この場合の肝臓部の線量は、遮蔽しない部分の線量の11%であった。

全身照射群および肝臓部照射群においてマウス肝臓部の照射線量率を、Mix Dで作製したマウスファントム中央に置いたRadcon線量計（Probe No. 607）によつて測定し、rad数を算出した。

肝微小血管系の造影は墨汁法によつた<sup>8)</sup>。

マウスをエーテル麻酔下で背臥位にて開胸し、40°Cに加温した3%ゼラチン加墨汁約2mlをマウス左心室に注入した。肝を摘出後、直ちに冷蔵庫にて冷却、型の如く、10%ホルマリン液にて24

時間固定、アルコール脱水後パラフィン包埋を行い、厚さ25μの組織標本を作製した。

血管造影は、各照射群共に照射3時間後、1日後および3日後に実施した。

#### 実験結果

##### 1. 照射しないマウスの肝の微小血管像

墨汁注入法によつて、肝の微小血管系は門脈系、動脈系および静脈系の全てが造影されている。門脈系は、小葉間結合組織を走る小葉間静脈から一定の間隔で走り、小葉の境界で分岐し、小葉の毛細血管網へ移行する。動脈系は、小葉間動脈を経て肝静脈洞を介し肝静脈流と合流し、中心静脈に注いでいる。

これら毛細血管網は求心性に小葉中心へ向つて集合し、良好に造影された中心静脈として認められる。肝小葉の周辺部より中間帯にかけてみられる静脈洞は、中心帶に比し幾分太く認められる。

照射しないマウス肝においては、小葉間結合組織の部では、小葉間動脈および小葉間静脈は、小葉内毛細血管網に比しより細い網目として認められ

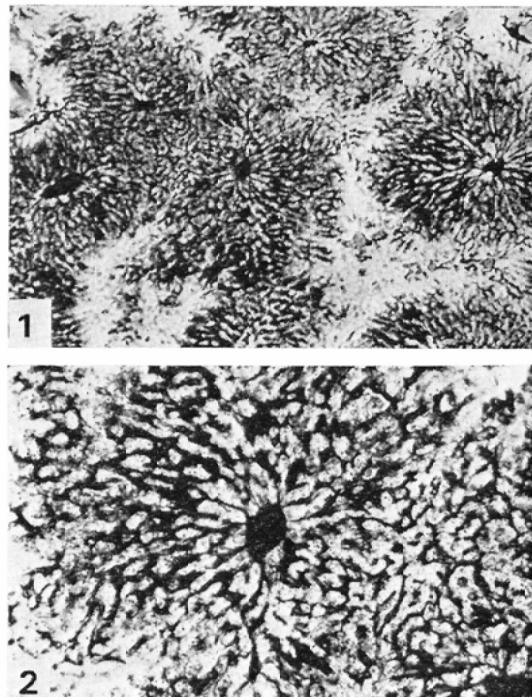


Fig. 1,2: Microangiogram of normal mouse liver.

る (Fig. 1, 2).

### 2. 1000rad 1回全身照射後のマウス肝の微小血管像

照射3時間後には、小葉間結合組織内を走る毛細血管の軽度の拡張と明らかな滲出が認められる。小葉周辺部にも毛細血管の軽度の拡張と墨汁コロイドの滲出がみられる。小葉中間帯および小葉中心帯では、毛細血管の部分的狭窄が認められるが、拡張は認められない。中心静脈は墨汁コロイドで良好に造影される (Fig. 3, 4).

照射1日後では、小葉間結合組織内を走る毛細血管の拡張が認められるが、滲出は殆ど認められない。小葉周辺部では、微小血管系の拡張が著明に認められ、著しい滲出がみられる。小葉中間帯と中心帯にも同様に微小血管の拡張と著明な滲出が認められる。中心静脈は、墨汁コロイドの充盈はなく、拡大した欠損像として認められる (Fig. 5, 6).

照射3日後では、小葉間結合組織内を走る微小血管網に拡張、狭窄、滲出などの変化は認められない。小葉周辺部微小血管の拡張および滲出は照射1日後より軽減するも、なお明らかに認められる。小葉中間帯および中心帯においても、拡張と滲出が持続しているのが認められる。多くの中心静脈は、墨汁コロイドで充盈されない欠損像として認められる (Fig. 7, 8).

全身照射後の肝微小血管系の変化は、照射3時間後において、小葉中心帯から中間帯にわたる部分的狭窄が認められ、1日後では、逆に小葉全体にわたる明らかな拡張と著明な滲出が認められる。この変化は、3日後においてもなお継続している結果であった。

### 3. 1000rad 肝臓部照射後のマウス肝の微小血管像

照射3時間後では、小葉間結合組織内を走る微小血管網には、血管拡張や墨汁コロイドの滲出などの変化は認められない。小葉周辺部微小血管には著明な拡張があるが、滲出は殆ど認めない。小葉中間帯および小葉中心帯においても明らかな血管拡張がみられる。滲出は殆ど認められない。中

心静脈では、充盈されず欠損像として認められるものがある (Fig. 9, 10).

照射1日後では、小葉間結合組織内を走る微小血管網に軽度の拡張が現れているが、滲出は認められない。小葉周辺部、中間帯および中心帯においては、なお一様な血管拡張を認める。墨汁コロイドの充盈像は照射3時間後に比して薄く、かつ斑になつていている。滲出も明らかでない。中心静脈は充盈されず欠損像として認められる (Fig. 11, 12).

照射3日後においては、小葉間結合組織内を走る微小血管網に変化を認めない。小葉では、周辺部、中間帯および中心帯のいずれにおいても著明な血管拡張が認められ、周辺部には軽度の墨汁コロイドの滲出が認められる。中心静脈は軽度に拡大し、充盈欠損像となつてている (Fig. 13, 14).

照射1週間後では血管拡張は軽度で、3週間後においては未照射例と同様の所見を呈した。

肝臓部照射においては、照射3時間後より1日後、3日後のいずれの時期においても、小葉周辺部より中心帯の全てにわたる微小血管系の著明な拡張があり、滲出は殆ど認められず、狭窄はいずれの時期にもみられない結果であった。

### 4. 1000rad 1回肝遮蔽全身照射後のマウス肝の微小血管像

照射3時間後では、小葉間結合組織内を走る微小血管網に拡張と明らかな滲出が認められる。小葉周辺部では、墨汁コロイドによる血管系の造影は極めて不良で、著明な滲出を認める。部分的に軽度の狭窄と拡張とがみられる。小葉中間帯においても、やはり造影不良で、軽度の血管狭窄が認められ、滲出は僅かである。中心帯でも軽度の狭窄が認められる (Fig. 15, 16).

照射1日後では、小葉間結合組織微小血管網に僅かの拡張と滲出が認められる。小葉周辺部においては、拡張と著明な滲出が認められる。小葉中間帯では、軽度の血管拡張と著明な滲出を認める。中心帯では拡張と滲出が認められ、中心静脈は墨汁コロイドにより造影されている (Fig. 17, 18).

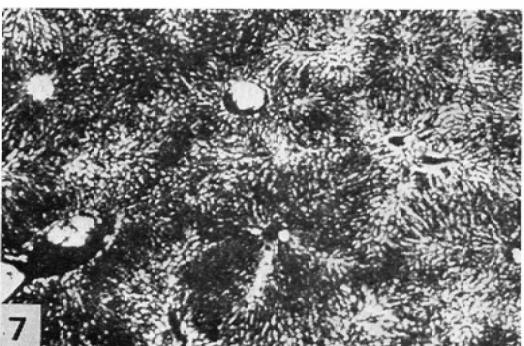
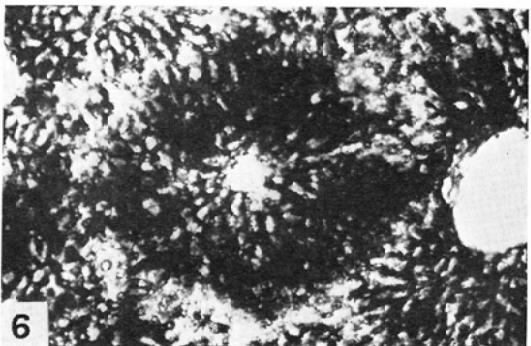
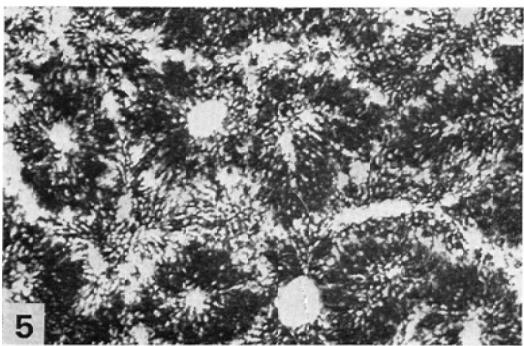
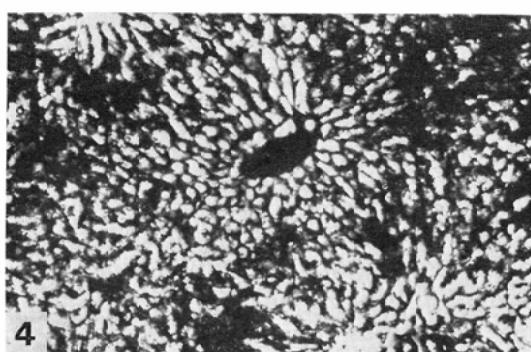
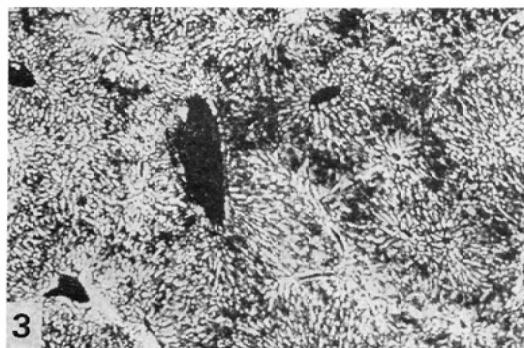
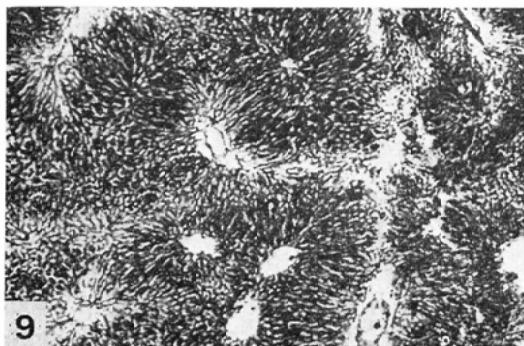


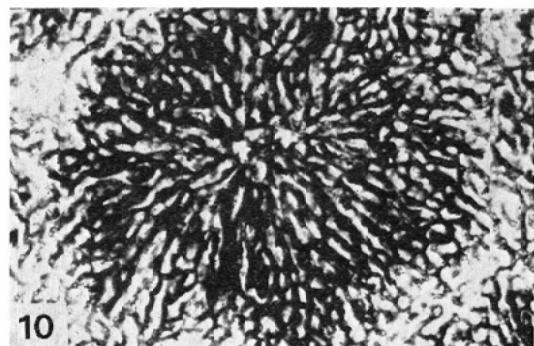
Fig. 3,4: Microangiogram of mouse liver 3 hours after whole body irradiation(1000 rad).

Fig. 5,6: Microangiogram of mouse liver 1 day after whole body irradiation (1000 rad).

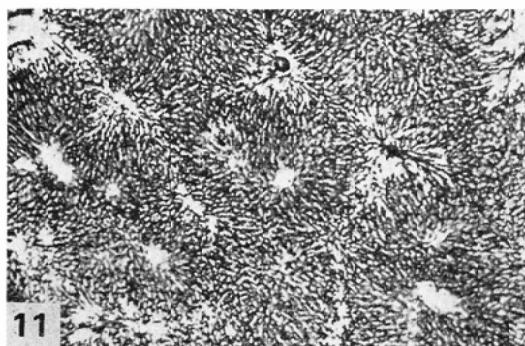
Fig. 7,8: Microangiogram of mouse liver 3 days after whole body irradiation (1000 rad).



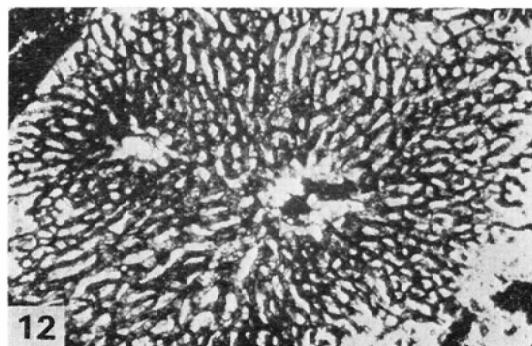
9



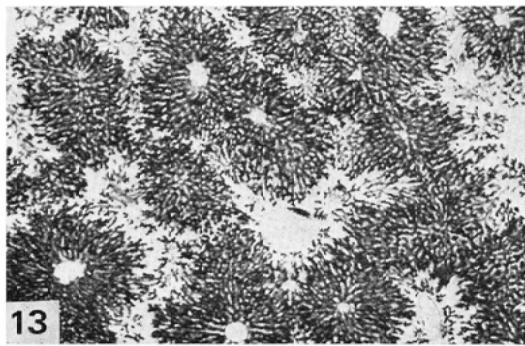
10



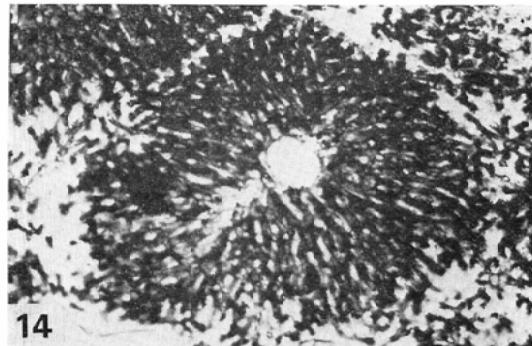
11



12



13

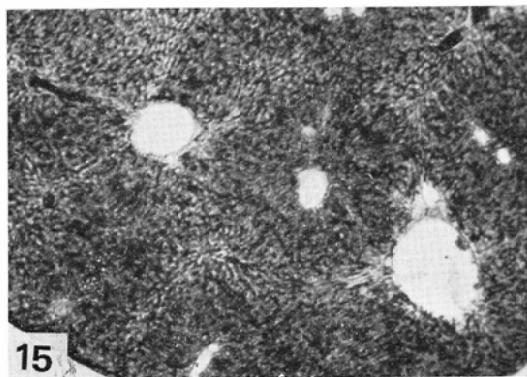


14

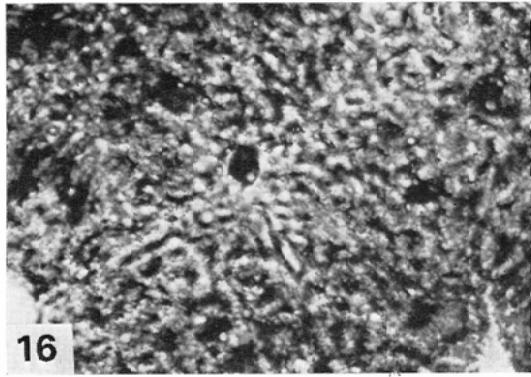
Fig. 9,10: Microangiogram of mouse liver 3 hours after local irradiation on liver (1000 rad).

Fig. 11,12: Microangiogram of mouse liver 1 day after local irradiation on liver (1000 rad).

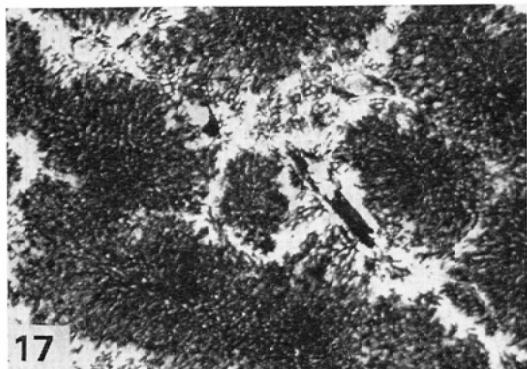
Fig. 13,14: Microangiogram of mouse liver 3 days after local irradiation on liver (1000 rad).



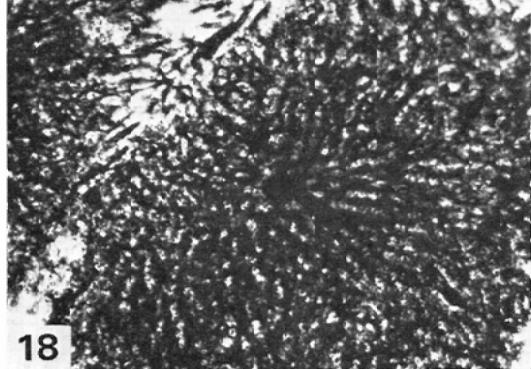
15



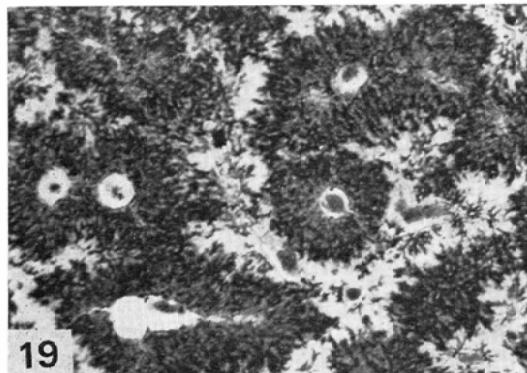
16



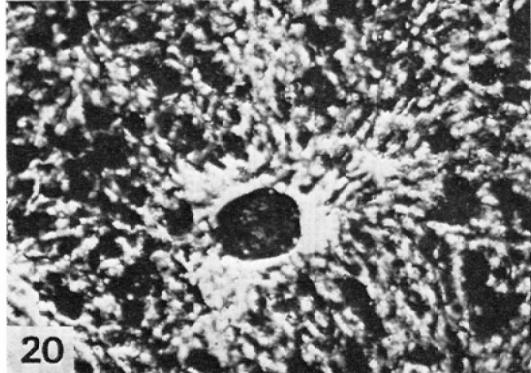
17



18



19



20

Fig. 15,16: Microangiogram of mouse liver 3 hours after whole body irradiation with liver shielded (1000 rad).

Fig. 17,18: Microangiogram of mouse liver 1 day after whole body irradiation with liver shielded (1000 rad).

Fig. 19,20: Microangiogram of mouse liver 3 days after whole body irradiation with liver shielded (1000 rad).

照射3日後では、小葉間結合組織内を走る微小血管網の拡張がみられるが、滲出は僅かとなつてゐる。小葉周辺部の血管系の造影は極めて不良で、部分的拡張と著明な滲出が認められる。小葉中心帶でも局所的な拡張がみられるが、滲出は軽度である。中心静脈は、照射3時間後、1日後ではほぼ良好に充盈されているが、3日後では、中心部の墨汁コロイドの造影と明るい周辺とが混在して認められる(Fig. 19, 20)。

肝遮蔽全身照射においては、照射3時間後より小葉間結合組織内を走る微小血管網および小葉周辺部に墨汁コロイドの著明な血管外滲出がみられ、1日後、3日後にも小葉周辺部、中間帶に滲出を認める。いずれの時期においても、小葉周辺部の血管系は造影が不良である。微小血管の拡張は照射1日後、3日後に認められるが、それほど著明ではない。

### 総括および考察

マウス肝の1000rad 1回全身照射における変化は、照射3時間後の早期においては、小葉微小血管系の部分的狭窄と拡張、および小葉周辺部の軽度の滲出である。1日後には、小葉微小血管の著明な拡張と高度な滲出が認められ、3日後においても、なお血管拡張と滲出が認められる結果であった。

組織機能に重要な意義をもつ毛細血管系は、循環器系のうち最も放射線感受性の高い臓器とされ、照射後の血管拡張、壁透過性の亢進などの変化が報告されている<sup>5)15)</sup>。教室の藤原らは、腎、小腸、肝、肺などの臓器について検討し、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などの形態的変化が照射直後より現われ、数日後にもなお著明に認められることを報告している。

肝微小血管系にみられた変化は、他の実質臓器の血管系にみられた変化と同一のものであつた<sup>8)9)10)18)</sup>。

肝臓部1000rad 1回照射においては、照射3時間後より小葉の微小血管系の著明な拡張が認められ、1～3日後においても血管拡張は継続してい

たが、滲出はいずれの時期においても軽度であつた。

肝遮蔽全身照射では、照射3時間後にて小葉微小血管系の部分的狭窄と小葉周辺部小葉間結合組織に高度の滲出がみられ、1～3日後においては、小葉微小血管系の拡張と著明な滲出が認められた。

肝遮蔽全身照射において、小葉微小血管系の拡張、滲出あるいは中心静脈の閉塞が照射1～3日後において著明となり、全身照射あるいは肝臓部局所照射に比し遅れて現われる結果は、肝臓部外照射による二次的效果として遅れて肝血流障害を来すものと考えられる。

人の皮膚毛細血管に対する照射の影響として、数百Rの局所照射により早期に明らかな拡張も認められ、照射による皮膚紅斑の原因とされている<sup>6)</sup>。数百Rの局所照射による微小血管系の初期反応として、毛細血管、細小静脈の血流緩徐ならびに拡張がみられるが、これは内皮細胞の器質的变化により毛細血管、細小静脈の拡張を起こすためとの報告がある<sup>22)</sup>。

本実験における照射後早期の肝微小血管系の拡張は、肝臓部照射において強く認められ、肝遮蔽全身照射にては殆どみられないことより、早期の拡張は肝微小血管系に対する直接効果と推定される。

照射後の毛細血管の拡張と共に、壁透過性の亢進があり、数百Rの皮膚局所照射によつても透過性は増加するといわれる<sup>19)</sup>。身体の他部位照射によつても二次的に毛細血管壁に透過性の亢進がみられ、この原因として、ヒスタミン様物質の関与が挙げられ<sup>20)</sup>、また、間脳照射でもみられるといふ<sup>12)</sup>。

血管外滲出が本実験において全身照射後および肝遮蔽全身照射に著明に認められ、肝臓部局所照射においては殆どみられない結果は、血管外滲出は肝臓部以外の照射による、いわゆる全身の二次効果であろう。

肝臓部照射における照射後早期の微小血管系の拡張は、肝微小血管系に対する直接効果であり、

肝遮蔽全身照射にみられる微小血管の狭窄および滲出は、肝臓部以外の照射による二次効果と考えられる。

全身照射においては、照射後早期に微小血管の部分的狭窄および滲出と血管拡張とが混在し、肝臓部照射と肝臓外照射との両現象を合わせたものと理解される。全身照射による肝微小血管系に対する影響は、肝臓部照射による直接の影響と、肝臓外照射による二次的効果の加わったものである。

肝は放射線感受性の低い臓器とされ、形態学的に明らかな変化を起こすには大線量を必要とするといわれ<sup>13)11)14)16)</sup>、細胞学的検索では、数千Rの照射により肝細胞のミトコンドリア、細胞内構造および脂肪変性などが照射数時間後に著明に認められると報告されている<sup>4)11)</sup>。

臨床例については、肺癌の放射線治療患者の剖検例について、照射野に含まれ、1400～7000radが照射された肝組織の病理組織所見において、血管系、特に、小肝静脈枝の変化が著明であつたと報告されている<sup>21)</sup>。

Ingoldは、数千radを分割照射された放射線治療患者17例の肝組織の病理所見を要約し、照射の早期効果として、静脈洞の著明なうつ血、充血および失血、肝細胞の萎縮を挙げている<sup>14)</sup>。ReedとCoxは、上腹部照射により肝臓に3000～5900radが照射された症例について同様の所見を報告している<sup>23)</sup>。

肝の流入血の75%は門脈性静脈血で、肝動脈からは25%の動脈血をうけているが、肝内血流量が大きいことにより肝細胞に必要な酸素供給が行われている。循環系障害による全身性のうつ血が起こると、他の臓器におけるよりも影響が大きく、循環末梢部の肝細胞は変性、萎縮、更にうつ血性中心壊死に陥るといわれる<sup>18)</sup>。

照射による肝微小血管系の部分的狭窄、拡張、滲出あるいは中心静脈の拡大、閉塞の所見は高度の肝血流障害を示すものである。

動物における肝局部X線照射による早期効果は、300～30000Rの照射により、照射部の血管

系の拡張、うつ血および血管外滲出が早期よりみられ、照射による肝細胞壊死などの原因として微小血管系の障害があげられている<sup>17)</sup>。照射によって起きた肝細胞の壊死や萎縮は、主として肝の微小血管系に対する放射線の障害による二次的な変化であると考えられる<sup>1)14)21)23)</sup>。

照射による肝機能の障害には、照射による肝組織に対する直接作用と、肝以外の全身照射による二次的効果（間接作用）の存在が論じられている<sup>2)3)17)</sup>。動物実験において、肝臓部の200～1000rad照射による肝細胞の排泄機能の遅延は、照射3時間後に比し6時間後にはかなり回復しているが、全身照射および肝遮蔽全身照射ではより高度の排泄時間の遅延が認められることから、肝組織に対する放射線の間接効果あるいは遠隔効果が認められている<sup>2)3)</sup>。

照射による肝微小血管系の障害は、照射後早期に現われる直接障害と、遅れて現われる肝臓外照射による二次的効果の加わったものである。肝臓外照射による間接効果として遅発性の肝血流障害を来たし、二次的に肝機能障害を起こすものと推定される。

## 結論

マウス肝微小血管系に対する照射の影響を、全身照射、肝臓部照射および肝遮蔽全身照射について、墨汁法による血管造影法により検討した。

1) 全身照射における変化は、照射3時間後においては、小葉微小血管系の部分的狭窄と小葉周辺部の軽度の滲出である。1日後には小葉微小血管の著明な拡張と滲出が認められ、3日後においてもなお血管拡張と滲出がみられる。

2) 肝臓部照射においては、照射3時間後より明らかな小葉微小血管系の拡張が認められるが、滲出は殆ど認められなかつた。1日後、3日後においても血管拡張は継続し、滲出は殆どみられなかつた。

3) 肝臓部遮蔽全身照射による微小血管系の変化は、照射3時間後においては、微小血管の部分的狭窄と軽度の滲出である。1日後においては微小血管の拡張が認められ、滲出も著明となる。3

日後においては、血管拡張と明らかな滲出が継続して認められる。

4) 全身照射による肝微小血管系に対する影響は、肝臓部照射による直接の影響と、肝臓外照射による二次的効果が加わつたものである。

(本研究に当り御教示、御協力いただきました教室の藤原寿則助教授に感謝致します。)

### 文 献

- 1) Ariel, I.M.: Effect of single massive doses of roentgen radiation upon the liver; Experimental study. Radiology 57 (1951), 561—575.
- 2) 板東一彦：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. 日本医学会誌, 34 (1974), 58—70.
- 3) 板東章二：X線照射の肝機能に及ぼす影響：<sup>131</sup>I-Rose-Bengal 法による実験. 日本医学会誌 25 (1965), 101—114.
- 4) Braun, H.: Leber. in Strahlenpathologie der Zelle, 233—247, Georg Thieme, Stuttgart, 1963.
- 5) Devik, F.: A study of the local reaction on the skin of mice with special reference to the vascular effects. Acta Radiol., Suppl. 119, 1955.
- 6) Ellinger, F.: Effects of ionizing radiation on the skin. in Medical Radiation Biology, 112—128, Thomas, Illinois U.S.A. 1957.
- 7) Ellinger, F.: Effects of roentgen- and gamma-rays on the liver. in Medical Radiation Biology, 256—264, Thomas, Illinois U.S.A. 1957.
- 8) 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. 日本医学会誌, 29 (1969), 547—552.
- 9) 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. 日本医学会誌, 29 (1969), 553—557.
- 10) 藤原寿則：正常組織に対する放射線の作用, 4. 小腸毛細血管に対する作用. 日本医学会誌, 30 (1970), 550—554.
- 11) 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）. 日本医学会誌, 19 (1959), 293—321.
- 12) Hecht, H., Neumayr, A. and Thurnher, B.: Die indirekte Wirkung einer Röntgenbestrahlung der Hypophysen-Zwischenhirnregion auf die Permeabilität der Kapillaren der Menschen. Strahlentherapie 91 (1953), 261—269.
- 13) 飯島宗一：肝臓. 病理学各論 I, 542—545, 医学書院, 東京, 1966.
- 14) Ingold, J.A., Reed, G.B., Kaplan, H.S. and Bagshaw, M.A.: Radiation hepatitis. Amer. J. Roentgenol. 93 (1965), 200—208.
- 15) Jolles, B. and Harrison, R.G.: Enzymic processes and vascular changes in the skin radiation reaction. Brit. J. Radiol. 39 (1966), 12—18.
- 16) Kurohara, S.S., Swansson, N.L., Usselman, J.A. and George, F.W.: Response and recovery of liver to radiation as demonstrated by photoscans. Radiology 89 (1967), 129—135.
- 17) 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. 日本医学会誌, 20 (1960), 550—560.
- 18) 真野博文：正常組織に対する放射線の作用、肺微小血管系に対する照射の効果. 四国医誌, 27 (1971), 305—312.
- 19) Neumayr, A. and Thurnher, B.: Über den Einfluss lokaler Röntgenbestrahlung auf die Permeabilität menschlicher Kapillaren. Strahlentherapie 84 (1951), 297—305.
- 20) Neumayr, A. and Thurnher, B.: Zur indirekten Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Kapillaren des Menschen. Strahlentherapie 86 (1952), 207—216.
- 21) Ogata, K., Hizawa, K. and Yoshida, M.: Hepatic injury following irradiation—a morphologic study—Tokushima J. Exp. Med. 9 (1963), 240—251.
- 22) 大野岑也：細小血管に対するエックス線の影響（その2）蟻蛙腸間膜細小血管に対するエックス線の初期反応. 日本医学会誌, 17 (1957), 309—325.
- 23) Reed, G.B. and Cox, A.J.: The human liver after radiation injury. Amer. J. Path. 48 (1966), 597—611.