

Title	X線照射の肝機能に及ぼす影響 131I-Rose-Bengal法による実験
Author(s)	板東, 章二
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1965, 25(2), p. 101-114
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17965
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

特別掲載

X線照射の肝機能に及ぼす影響

¹³¹I-Rose-Bengal 法による実験

徳島大学医学部放射線医学教室 (主任 河村文夫教授)

板 東 章 二

(昭和40年3月29日受付)

The Effects of Irradiation on Liver Function by ¹³¹I-Rose-Bengal Method

By

Shoji Bando

Department of Medical Radiology, School of Medicine Tokushima University

(Director: Professor. Fumio Kawamura)

This paper deals with the liver function of rabbits using the specimens of local liver, whole body and without liver X-irradiation utilizing ¹³¹I-Rose-Bengal (¹³¹I-R-B) method. The results obtained are as follows;

1. The ¹³¹I-R-B uptake curve consisted of a uptake line (U), TE_2 the second phase excretion line (E_2) and the excretion line of the difference between the first and second phase line (E_1-E_2).

On the non-irradiated rabbits, the mean time of T_u , TE_2 and $T(E_1-E_2)$ were 5.0, 62 and 16 min., respectively. The ratio of the liver and total blood volume ($E_{1_0}-U_0$)/ E_{1_0} was 27%.

2. The mean excretion time of the second phase TE_2 of liver irradiated animals was clearly prolonged after 200r irradiation and the excretion time recovered to the normal state at 6 hours after irradiation. By 500 to 1000r irradiation, the TE_2 was markedly prolonged and returned to normal state at 24 hours after irradiation. T_u , $T(E_1-E_2)$ and $E_{1_0}-U_0/E_{1_0}$ were independent of the irradiation dose. The second phase excretion time TE_2 and its recover time depend on the dose irradiated.

This facts suggested that TE_2 could be used as a suitable indicator for the injury of liver function.

3. After the whole body without liver 200r irradiation, TE_2 was clearly shorter than the untreated control. And the time was slightly prolonged after 500 to 1000r irradiation.

On the whole body irradiated rabbits, TE_2 at 1 hour was about the same to sum time in both cases of the liver irradiation and the whole body without liver irradiation.

4. At 6 hours after whole body without liver 200r irradiation, TE_2 was larger than the mean excretion time at 1 hour after whole body without liver irradiation and the TE_2 was remarkable prolonged after 500 to 1000r irradiation.

After whole body irradiation, TE_2 at 6 hours showed also clearly prolongation.

5. In early phase after the whole body irradiation, the indirect effects for the liver function was not declared. At 6 hours after the irradiation, however, the indirect injury on the liver function was clearly found.

6. The effects of irradiation for the liver function consisted of the direct effect during the early time and the indirect effects at the latter time.

緒 論

放射線照射による肝組織の反応について一般に感受性が低いとされているが、臨床的経験からは肝部を含めた腹部の照射の場合に、放射線宿酔の如く全身反応が強く表われる事より肝機能に対する影響は強いものと考えられる¹⁾²⁾³⁾⁴⁾。この点について古くより実験的並びに臨床的に研究されているが、照射方法、照射部位、観察方法並びに時期によつて結果は一定せず、放射線生物学の未知の領域としてのこされている²⁾³⁾。形態学的に明らかな変化を認めるには数千レントゲンの大線量を必要とすると言われていた²⁾³⁾、機能的変化については余り明らかでない²⁾⁴⁾。肝細胞の色素排泄機能に関して⁵⁾⁶⁾、Delprat⁵⁾は、Fluorescein系のアルカリ性赤色素 Rose-Bengal が肝に選択的に摂取排泄される性質のある事を指摘している。Taplin 等⁷⁾は、本色素に ^{131}I を標識した放射性 Rose-Bengal により肝機能検査を提唱した。

放射性 Rose-Bengal (以下 $^{131}\text{I-R-B}$ と略す) による肝機能検査法は、肝循環および肝細胞機能の状態を知る事が出来、BSP法等よりはるかに鋭敏で早期に肝機能の変化を知る事が出来ると言われている⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。

本報においては、 $^{131}\text{I-R-B}$ 法を用いて家兎肝機能に対する放射線照射の影響を検索した。照射前並びに照射後の肝機能の消長を検索するために肝部局所照射、全身照射および肝部遮閉全身1回照射を行い、これより肝機能に対する放射線の影響を明らかにした。さらに直接作用および間接作用の機転についても検討を加えた。

実験方法

実験材料として体重約2kgの正常家兎の雄を使用した。 $^{131}\text{I-R-B}$ の(ダイナボット製) $20\mu\text{c}$ を生理食塩水で稀釈して1.0ccとし、仰臥位に固定した家兎の耳静脈内に注射した。放射能測定はSa-I型シンチスキャナーを使用し、これに縦1cm、横3cmおよび高さ5cmの自製鉛コリメーターを取りつけた。 $^{131}\text{I-R-B}$ 注入後コリメーターの方向を肝部の皮膚面に垂直に接着し、右胸部の中央を上胸部より腹部にかけ移動し、計測値に呼吸性変動を認めない範囲を求め、この頭側部に位置させγ線

スペクトロメーターによりγ線計数を行つた。 $^{131}\text{I-R-B}$ 注入より3分、5分、10分、15分、20分、25分、30分、40分、50分および60分の各時点において計数を行つた。X線照射は、KXC-19装置を用い200KV、半価層1.9mmCu、皮膚焦点間距離70cm、照射線量20r/min. で200r、500rおよび1000rの1回照射を行つた。照射は肝部局所照射、全身照射および肝部遮閉全身照射の三種類である。

肝部局所照射は、X線透視にて肝部を皮膚面上に描記しこの部に照射した。肝部遮閉全身照射は、肝部を帯状に厚さ3cmの鉛板でおゝい全身照射を行つた。

照射後1時間、3時間、6時間および24時間における肝 $^{131}\text{I-R-B}$ 蓄積排泄率曲線を求めた。

実験成績

(1) 非照射家兎における肝 $^{131}\text{I-R-B}$ 蓄積排泄率曲線

照射をしない家兎肝における $^{131}\text{I-R-B}$ 蓄積排泄率曲線 (Fig. 1) は、 $^{131}\text{I-R-B}$ 注入後3~5分において急速に計数値は増加し10分前後に最大の蓄積率を示し、ついで30分後まで指数函数的にすみやかに減弱し、40分後より排泄の速度は減少する。

このグラフを上昇部の蓄積率曲線および下降部の排泄率曲線に分ける事が出来、著者は以下の様に解析した。排泄率曲線中、傾斜の急な第1相(第1相排泄率曲線 E_1) およびゆるやかな第2相(第2相排泄率曲線 E_2) とにわけた。第1相

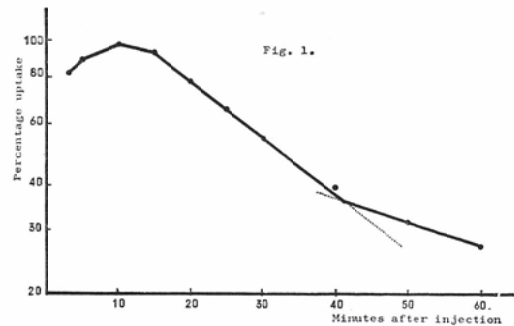


Fig. 1. The curve shows $^{131}\text{I-Rose-Bengal}$ ($^{131}\text{I-R-B}$) uptake rate in liver of non-irradiated rabbits.

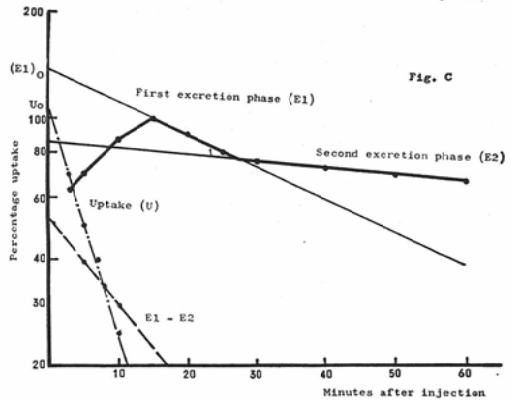
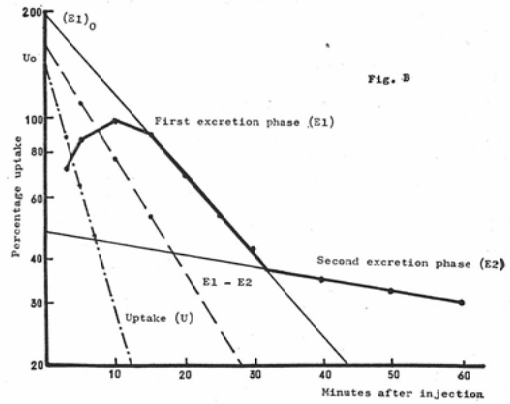
排泄率曲線 E_1 の延長が時間軸 0 と交わる点を E_{1_0} とし、 E_1 曲線ともの蓄積排泄率曲線との差を求めると、Lowenstein¹¹⁾ の所謂摂取率曲線 uptake line; U が求められる。この曲線は、片対数グラフに描記すれば直線となり指数函数的な摂取を示している。第1相排泄率曲線 E_1 と第2相排泄率曲線 E_2 との差 ($E_1 - E_2$) 曲線を求めると、同様に指数函数的な減弱を示している。実験的に求められた家兎肝 $^{131}\text{I-R-B}$ 蓄積排泄率曲線は、($E_1 - E_2$) 曲線、 E_2 曲線および摂取率曲線 U の3つの指数函数的曲線でおきかえる事が出来る。この各々につき平均減弱時間を求めて見た。

非照射家兎の場合には、 T_U は 5.0分、 T_{E_1} は 28分、 T_{E_2} は 62分および $T(E_1 - E_2)$ は 16分であった。更に Lowenstein¹¹⁾ によれば、肝の肝血液量比を全身の血液量に対する肝の血液量の比とすれば、摂取率曲線 U の時間軸 0 との交点 U_0 および第1相排泄率曲線 E_1 の時間軸 0 との交点 E_{1_0} より $\frac{E_{1_0} - U_0}{E_{1_0}}$ で表わされると言われ、本実験より 27% と計算される (Fig. A)。

同様の分析を照射家兎例について試みてみると、200r 肝部局所照射 1 時間後においては同様に 3つの指数函数曲線でおきかえる事が出来、これより T_U は 6.0分、 T_{E_1} は 20分、 T_{E_2} は 93分、 $T(E_1 - E_2)$ は 16分および $\frac{E_{1_0} - U_0}{E_{1_0}}$ は 28% とする (Fig. B)。

1000r 全身照射 1 時間後においても同じく 3つの曲線で現わす事が出来、これより T_U は 6.5分、 T_{E_1} は 30分、 T_{E_2} は 330分、 $T(E_1 - E_2)$ は

18分および $\frac{E_{1_0} - U_0}{E_{1_0}}$ は 30% とする (Fig. C)。



Explanation of Figs. A, B and C
Graphical calculation of the $^{131}\text{I-Rose-Bengal}$ ($^{131}\text{I-R-B}$) hepatogram of the rabbit.

T_U ; the mean uptake time of the uptake line (U).

T_{E_1} ; the mean excretion time of the first phase (E_1).

T_{E_2} ; the mean excretion time of the second phase (E_2).

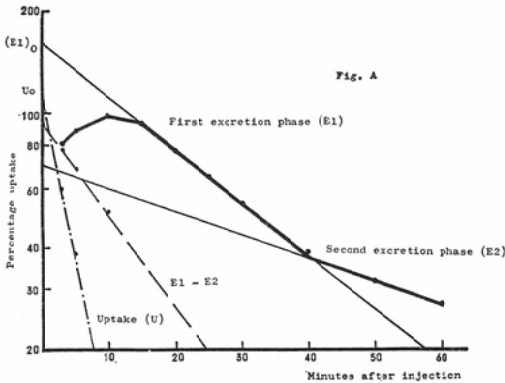
$T(E_1 - E_2)$; the mean excretion time of the difference between the two lines ($E_1 - E_2$).

$(E_{1_0} - U_0)/E_{1_0}$; the ratio of the liver blood volume and total blood volume.

Fig. A: Non-irradiated rabbits. $T_U = 5.0$ min., $T_{E_1} = 28$ min., $T_{E_2} = 62$ min., $T(E_1 - E_2) = 16$ min., $(E_{1_0} - U_0)/E_{1_0} = 27\%$.

Fig. B: 1 hour after 200r liver irradiation. $T_U = 6.0$ min., $T_{E_1} = 20$ min., $T_{E_2} = 93$ min., $T(E_1 - E_2) = 16$ min., $(E_{1_0} - U_0)/E_{1_0} = 28\%$.

Fig. C: 1 hour after 1000r whole body irradiation. $T_U = 6.5$ min., $T_{E_1} = 30$ min., $T_{E_2} = 330$ min., $T(E_1 - E_2) = 18$ min., $(E_{1_0} - U_0)/E_{1_0} = 30\%$.



以下の実験において $T_U, T_{E_1}, T_{E_2}, T_{(E_1-E_2)}$ および $\frac{E_{1_0}-U_0}{E_{1_0}}$ の各々についての照射による影響を検討した。

(2) 肝部局所照射

(A) 200r 肝部局所照射

照射後1時間における肝 $^{131}\text{I-R-B}$ 蓄積排泄率曲線は、 $^{131}\text{I-R-B}$ 注入後10分に最高値をとり15分より急速に減少し、注入後30分より平坦となる (Fig. 2)。この曲線より $T_U = 6.0$ 分、 $T_{E_1} = 20$ 分、 $T_{E_2} = 93$ 分、 $T_{(E_1-E_2)} = 14$ 分および $\frac{E_{1_0}-U_0}{E_{1_0}} = 28\%$ なる値が求められる。

照射後3時間においては、 $^{131}\text{I-R-B}$ 注入後10分に最高値をとり、のち急速に減少するが注入後50分より平坦となる (Fig. 3)。これより $T_U = 6.0$ 分、 $T_{E_1} = 30$ 分、 $T_{E_2} = 78$ 分、 $T_{(E_1-E_2)} = 16$ 分および $\frac{E_{1_0}-U_0}{E_{1_0}} = 33\%$ と計算される。

照射後6時間においては、 $^{131}\text{I-R-B}$ 注入後10分に最高値をとり15分後より減少し、注入後30分より平坦となる (Fig. 4)。これより $T_U = 4.8$ 分、 $T_{E_1} = 30$ 分、 $T_{E_2} = 64$ 分、 $T_{(E_1-E_2)} = 16$ 分および

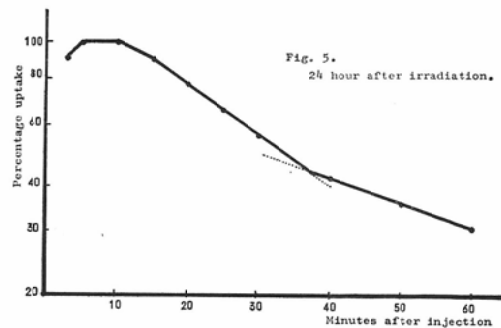
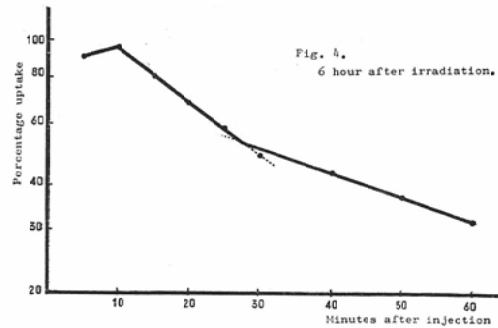
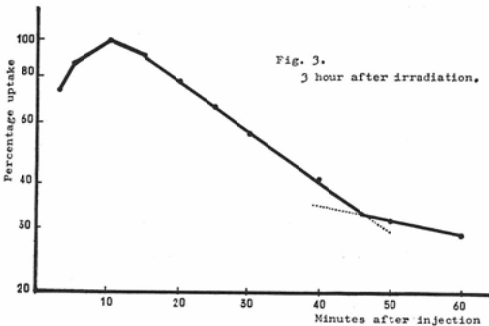
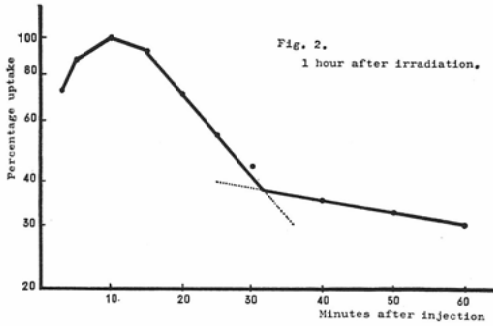
$$\frac{E_{1_0}-U_0}{E_{1_0}} = 37\% \text{なる値が求められる。}$$

照射後24時間においては、 $^{131}\text{I-R-B}$ 注入後5～10分で最高値をとり、15分より減少しはじめ40分より平坦となる (Fig. 5)。これより $T_U = 4.8$ 分、 $T_{E_1} = 30$ 分、 $T_{E_2} = 64$ 分、 $T_{(E_1-E_2)} = 16$ 分および $\frac{E_{1_0}-U_0}{E_{1_0}} = 37\%$ となる。

200r 肝部局所照射例においては、平均摂取時間 T_U は殆んど変化なく、第1相平均排泄時間 T_{E_1} および $T_{(E_1-E_2)}$ は、照射後1時間において僅かに減少するが3時間後にはすでに回復している。第2相平均排泄時間 T_{E_2} は、正常値62分に比し照射後1時間では93分、3時間後では78分と明かに延長を示し、6および24時間で正常値にもどっている。肝血液量比 $\frac{E_{1_0}-U_0}{E_{1_0}}$ は照射後3～24時間に増加がみとめられる (Table 1)。

(B) 500r 肝部局所照射

照射後1時間における $^{131}\text{I-R-B}$ 蓄積排泄率曲線は、 $^{131}\text{I-R-B}$ 注入後15分に最高値をとり20分より減少し、注入後30分より平坦となる (Fig. 6)。これより $T_U = 7.0$ 分、 $T_{E_1} = 32$ 分、 $T_{E_2} = 215$ 分、 $T_{(E_1-E_2)} = 16$ 分および $\frac{E_{1_0}-U_0}{E_{1_0}} = 30\%$ とな

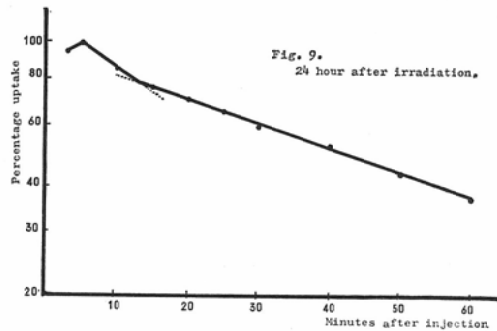
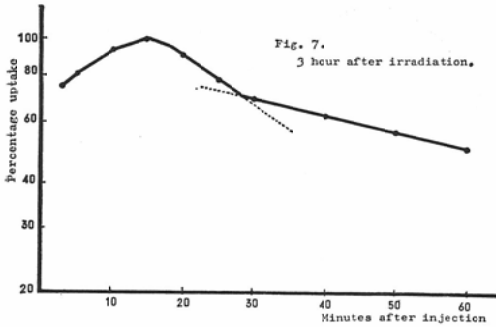
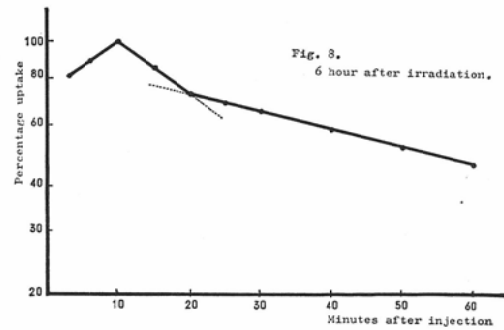
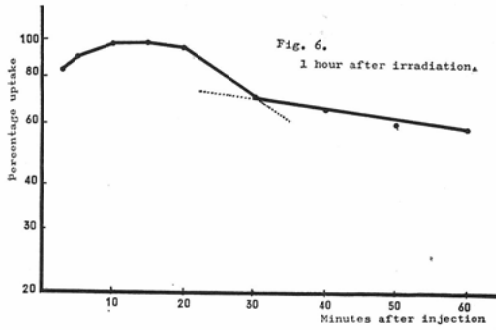


Figs. 2-5. The curves show percentage of $^{131}\text{I-R-B}$ uptake in liver with 200r local irradiation.

Table 1. Mean uptake and excretion times on the ¹³¹I-Rose-Bengal (¹³¹I-R-B) curves before and after liver irradiation.

Dose	Hrs	T _u (min)	T _{E₁} (min)	T _{E₂} (min)	T _(E₁-E₂) (min)	$\frac{E_{1_0}-U_0}{E_{1_0}}$ (%)
Control		5.0	28	62	16	27
200r	1	6.0	20	93	14	28
	3	6.0	30	78	16	33
	6	4.8	30	64	16	37
	24	4.8	30	64	16	38
500r	1	7.0	32	215	16	30
	3	7.0	30	100	16	30
	6	7.0	30	90	15	32
	24	5.0	30	68	16	38
1000r	1	7.0	35	260	20	30
	3	6.0	35	150	17	38
	6	6.5	37	90	20	30
	24	5.0	41	68	20	34

Abbreviation used as in explanation of Figures A,B and C.



Figs. 6-9. The curves show percentage of ¹³¹I-R-B uptake in liver with 500r local irradiation.

る。

照射後3時間においては、¹³¹I-R-B 注入後15分に最高値をとり、のち速やかに減少し30分後より平坦となる (Fig. 7)。これより T_u=70分、T_{E₁}=30分、T_{E₂}=100分、T_(E₁-E₂)=16分および $\frac{E_{1_0}-U_0}{E_{1_0}}=30\%$ となる。

照射後6時間においては、¹³¹I-R-B 注入後10分に最高値をとり直ちに減少し、20分より平坦とな

る (Fig. 8)。これより T_u=7.0分、T_{E₁}=30分、T_{E₂}=90分、T_(E₁-E₂)=15分および $\frac{E_{1_0}-U_0}{E_{1_0}}=32\%$ となる。

照射後24時間においては、¹³¹I-R-B 注入後5分に最高値をとり注入後15分より平坦となる (Fig. 9)。これより T_u=5.0分、T_{E₁}=30分、T_{E₂}=68分、T_(E₁-E₂)=16分および $\frac{E_{1_0}-U_0}{E_{1_0}}=38\%$ とな

る。

500r 肝部局所照射例においては、平均摂取時間 T_U は僅かに延長し、第1相平均排泄時間 T_{E1} は変化せず、第2相平均排泄時間 T_{E2} は照射後1時間にして正常値62分に比して著明に延長し、24時間後に略々正常値にもどつている。 $T(E_1-E_2)$ および肝血液量比 $\frac{E_{1_0}-U_0}{E_{1_0}}$ は著しい変化をみとめない (Table 1).

(C) 1000r 肝部局所照射

照射後1時間における肝 ^{131}I -R-B 蓄積排泄率曲線においては、 ^{131}I -R-B 注入後3分までは急速に増加するが、のちだいに増加し25分後に最高となり、のち徐々に減少する (Fig. 10). これより $T_U = 7.0$ 分, $T_{E1} = 35$ 分, $T_{E2} = 260$ 分, $T(E_1-E_2) = 20$ 分および $\frac{E_{1_0}-U_0}{E_{1_0}} = 30\%$ と計算される。

照射後3時間においては、 ^{131}I -R-B 注入後10分前後に最高値をとり、注入後30分より減少はゆるやかとなる (Fig. 11). これより $T_U = 6.0$ 分, $T_{E1} = 35$ 分, $T_{E2} = 150$ 分, $T(E_1-E_2) = 17$ 分および $\frac{E_{1_0}-U_0}{E_{1_0}} = 38\%$ となる。

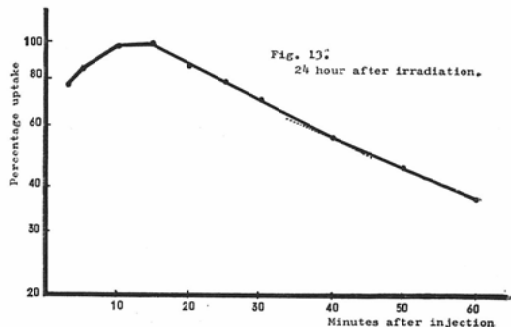
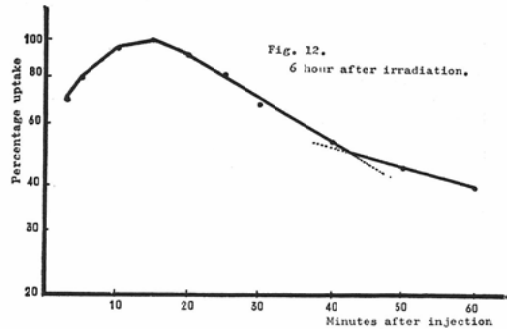
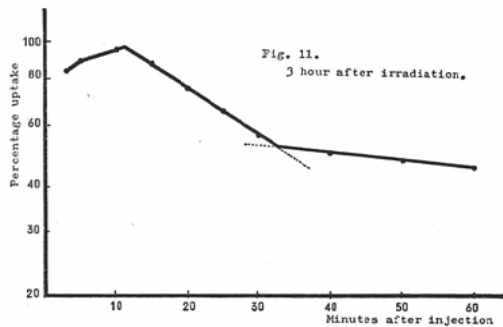
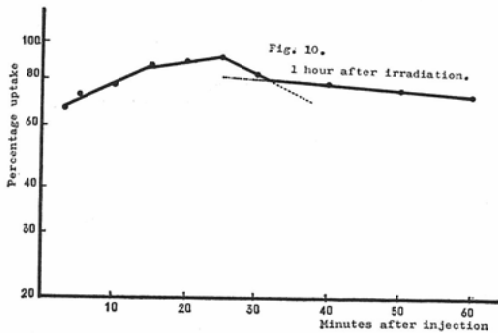
照射後6時間においては、 ^{131}I -R-B 注入後15分

に最高値をとり、20分後より減少し40分後より減少はゆるやかとなる (Fig. 12). これより $T_U = 6.5$ 分, $T_{E1} = 37$ 分, $T_{E2} = 90$ 分, $T(E_1-E_2) = 20$ 分および $\frac{E_{1_0}-U_0}{E_{1_0}} = 30\%$ となる。

照射後24時間においては、 ^{131}I -R-B 注入後15分に最高値をとり、のち略々直線的に減少する (Fig. 13). これより $T_U = 5.0$ 分, $T_{E1} = 41$ 分, $T_{E2} = 68$ 分, $T(E_1-E_2) = 20$ 分および $\frac{E_{1_0}-U_0}{E_{1_0}} = 34\%$ となる。

1000r 肝部局所照射例においては、平均摂取時間 T_U は正常値に比し延長し、24時間後に正常値に復する。第1相平均排泄時間 T_{E1} は延長するが、第2相平均排泄時間 T_{E2} は、500r 照射の場合と同様照射直後著明に延長し24時間後に漸やく正常値に復する。 $T(E_1-E_2)$ および肝血液量比 $\frac{E_{1_0}-U_0}{E_{1_0}}$ は著しい変化をみとめない (Table 1).

肝部局所照射例においては、線量と相関し時間の経過をもつて回復する現象は、第2相平均排泄時間 T_{E2} である (Table 2). 第2相平均排泄時間 T_{E2} は 200r 照射においても明らかに延長がみとめられ、500r および 1000r 照射では更に高度の延



Figs. 10-13. The curves show percentage of ^{131}I -R-B uptake in liver with 1000r local irradiation.

Table 2. Mean excretion times (T_{E_2}) of the second phase on the $^{131}\text{I-R-B}$ liver curves with liver irradiation.

Hours after irradiation	Dose			
	Non-irrad.	200r	500r	1000r
1	62 min	93 min	215 min	260 min
3		78 min	100 min	150 min
6		64 min	90 min	90 min
24		64 min	68 min	68 min

長が見られ、回復は線量の小なる程速やかな結果であつた。平均摂取時間 T_U も500r および1000r 照射後1時間には軽度の延長が見られた。第1相平均排泄時間 T_{E_1} 、 (E_1-E_2) 曲線の平均排泄時間 $T(E_1-E_2)$ および肝血液量比 $\frac{E_1-U_0}{E_1}$ は、線量および時間に対して明らかな相関は認め得なかつた。

肝実質の排泄機能を表現すると考えられる第2相平均排泄時間に対する照射の影響は、照射による肝実質障害を表現するものと考えられるので、以下の実験においては主として第2相の平均排泄時間 T_{E_2} に着目した。

(3) 全身照射家兎における肝 $^{131}\text{I-R-B}$ 蓄積排泄率曲線

(A) 全身照射1時間後における肝 $^{131}\text{I-R-B}$ 蓄積排泄率曲線 (Table 3)

Table 3. Mean uptake and excretion times on the $^{131}\text{I-R-B}$ liver curves at 1 hour after irradiation.

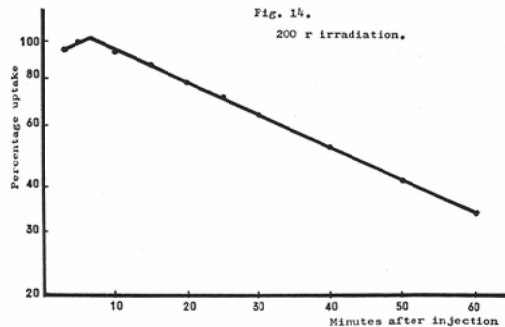
Dose	Irrad.	T_U (min)	T_{E_1} (min)	T_{E_2} (min)	$T(E_1-E_2)$ (min)	$\frac{E_1-U_0}{E_1}$ (%)
Control		5.0	28	62	16	27
200r	Whole body irrad	—	50	50	—	—
	Whole body without liver irrad	6.0	20	40	14	29
	Liver irrad.	6.0	20	93	14	28
500r	Whole body irrad	3.0	36	140	16	40
	Whole body without liver irrad	4.0	34	75	14	28
	Liver irrad	7.0	32	215	16	30
1000r	Whole body irrad	6.0	50	330	18	30
	Whole body without liver irrad	8.0	41	85	19	28
	Liver irrad	7.0	35	260	20	30

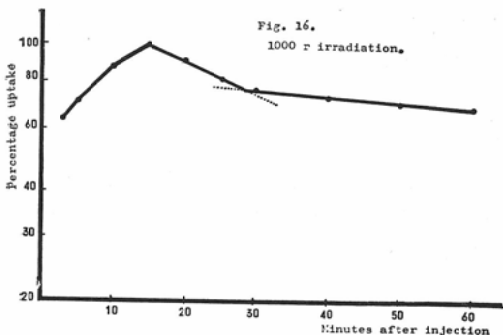
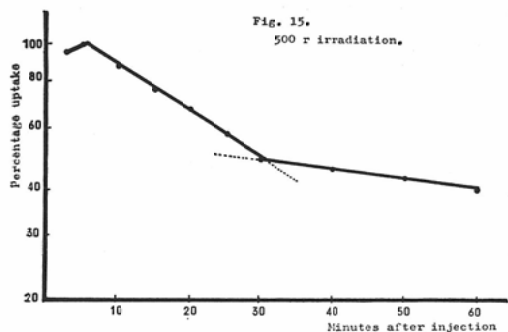
Abbreviations used as in explanation of Figures A, B and C.

200r 全身照射後1時間目の肝 $^{131}\text{I-R-B}$ 蓄積排泄率曲線においては、 $^{131}\text{I-R-B}$ 注入後5分以内に最高値をとり、のち指数函数的に減少し、第1相および第2相を区別し得ない (Fig. 14). $T_{E_1} = T_{E_2} = 5.0$ 分となり、 $T(E_1-E_2)$ 、 T_U および $\frac{E_1-U_0}{E_1}$ の値は明確に求めがたい。

500r 全身照射後1時間目においては、 $^{131}\text{I-R-B}$ 注入後5分に最高値をとり、直ちに減少しはじめ30分よりゆるやかになる (Fig. 15). これより $T_U = 3.0$ 分、 $T_{E_1} = 36$ 分、 $T_{E_2} = 140$ 分、 $T(E_1-E_2) = 16$ 分および $\frac{E_1-U_0}{E_1} = 40\%$ となる。

1000r 全身照射1時間目においては、 $^{131}\text{I-R-B}$ 注入後15分まで増加し、のち減少しはじめ30分後より平坦となる (Fig. 16). これより $T_U = 6.0$ 分、 $T_{E_1} = 50$ 分、 $T_{E_2} = 330$ 分、 $T(E_1-E_2) = 18$ 分および $\frac{E_1-U_0}{E_1} = 30\%$ と算出し得た。





Figs. 14-16. The curves show percentage of ¹³¹I-R-B uptake in liver 1 hour after whole body irradiation.

全身照射1時間後において、肝 ¹³¹I-R-B 蓄積排泄率曲線における第2相平均排泄時間 T_{E_2} の値は、200r において僅かに減少し、500r においては正常値62分に比し 140分と明かな延長を示し、1000r においては 330分となり著明な延長を

Table 4. Mean excretion times (T_{E_2}) of the second phase on the ¹³¹I-R-B liver curves at 1 hour after irradiation.

Irradiation	Dose			
	Non-irrad.	200r	500r	1000r
Whole body irrad.	62 min	50 min	140 min	330 min
Whole body without liver irrad.		40 min	75 min	85 min
Liver irrad.		93 min	215 min	260 min

示している。(Table 4).

(B) 全身照射6時間後における肝 ¹³¹I-R-B 蓄積排泄率曲線 (Table 5)

200r 全身照射後6時間目の肝 ¹³¹I-R-B 蓄積排泄率曲線においては、¹³¹I-R-B 注入後10分まで増加し、のち指数函数的に減少し第1相および第2相を区別し得ない (Fig. 17). これより $T_{E_1} = T_{E_2} = 90$ 分となり、 T_U , $T_{(E_1-E_2)}$ および $\frac{E_{1_0} - U_0}{E_{1_0}}$ を求め難い結果であつた。

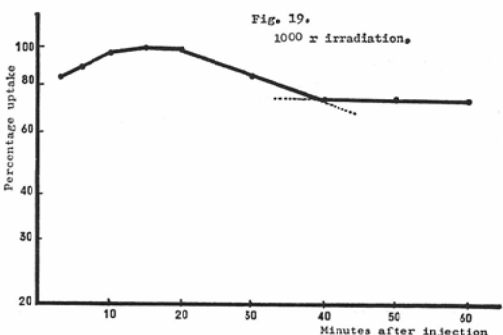
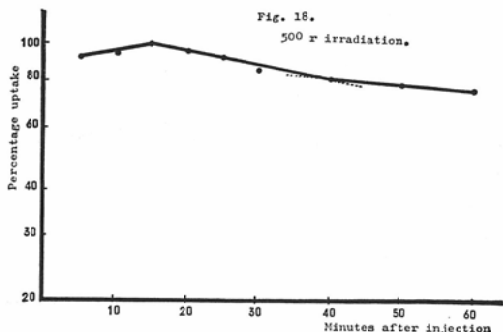
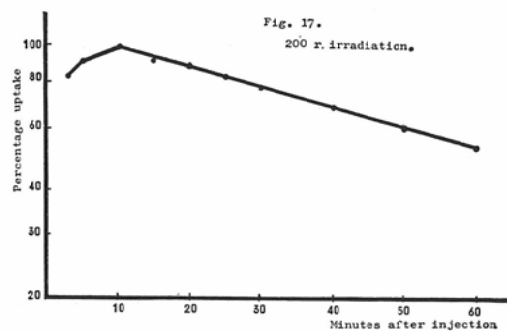
500r 全身照射後6時間目においては、¹³¹I-R-B 注入後15分まで徐々に増加し、のち漸次減少する (Fig. 18). これより $T_U = 5.0$ 分、 $T_{E_1} = 90$ 分、 $T_{E_2} = 215$ 分、 $T_{(E_1-E_2)} = 20$ 分および $\frac{E_{1_0} - U_0}{E_{1_0}} = 50\%$ となる。

1000r 全身照射6時間目においては、¹³¹I-R-B 注入後15~20分に最高値に達し、20分より減少しはじめ40分より平坦となる (Fig. 19). これより T_U

Table 5. Mean uptake and excretion times on the ¹³¹I-R-B liver curves at 6 hour after irradiation.

Dose	Irrad.	T_U (min)	T_{E_1} (min)	T_{E_2} (min)	$T_{(E_1-E_2)}$ (min)	$\frac{E_{1_0} - U_0}{E_{1_0}}$ (%)
Control	Whole body irrad.	5.0	28	62	16	27
	Whole body without liver irrad.	—	90	90	—	—
200 r	Whole body without liver irrad.	4.6	30	50	14	29
	Liver irrad.	4.8	30	64	16	37
	Whole body irrad.	5.0	90	215	20	50
500 r	Whole body without liver irrad.	5.0	50	85	21	37
	Liver irrad.	7.0	30	90	15	32
	Whole body irrad.	8.5	90	—	21	50
1000 r	Whole body without liver irrad.	3.8	70	200	22	38
	Liver irrad.	6.5	37	90	20	30

Abbreviations used here as in explanation of Figures A,B and C.



Figs. 17-19. The curves show percentage of ¹³¹I-R-B uptake in liver 6 hour after whole body irradiation.

= 8.5分, $T_{E1} = 90$ 分, $T_{E2} = \infty$, $T(E1-E2) = 21$ 分
 および $\frac{E_{10} - U_0}{E_{10}} = 50\%$ となる。

全身照射6時間後における肝 ¹³¹I-R-B 蓄積排泄率曲線の第2相平均排泄時間 T_{E2} の値は、200rでは90分、500rでは215分および1000rでは ∞ となり、正常値の62分に比し線量の増加と共に著しく延長し、しかも照射後1時間の値に比して夫々明かな延長が見られる (Table 6).

(4) 肝部遮閉全身照射

(A) 肝部遮閉全身照射1時間後における肝

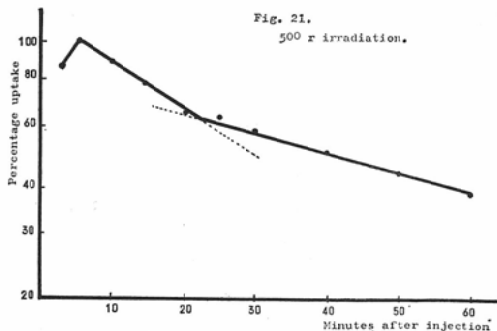
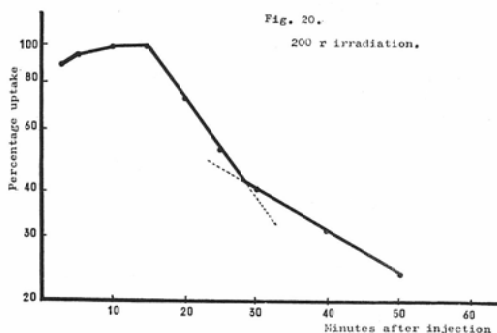
Table 6. Mean excretion times (T_{E2}) of the second phase on the ¹³¹I-R-B liver curves at 6 hour after irradiation.

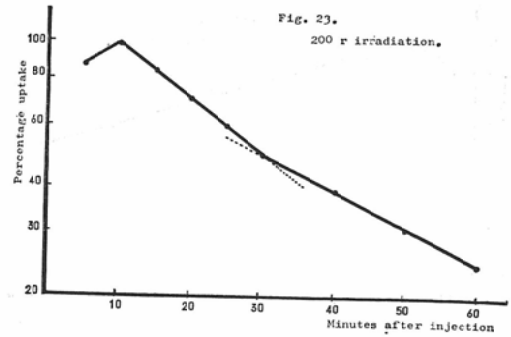
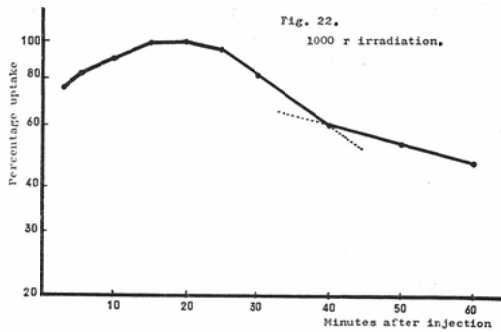
Irradiation	Dose			
	Non-irrad.	200r	500r	1000r
Whole body irrad.		90 min	215 min	∞ min
Whole body without liver irrad.	62 min	50 min	85 min	200 min
Liver irrad.		64 min	90 min	90 min

¹³¹I-R-B 蓄積排泄率曲線 (Table 3)

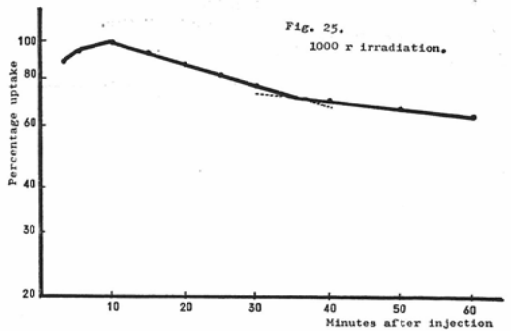
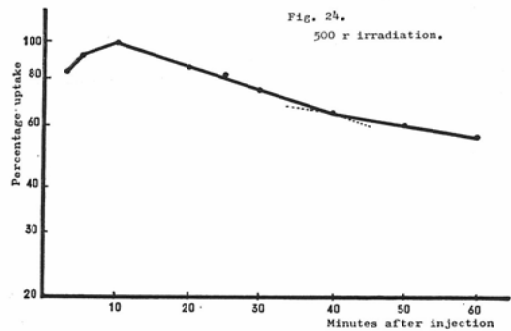
200r 肝部遮閉全身照射1時間後における肝 ¹³¹I-R-B 蓄積排泄率曲線では、¹³¹I-R-B 注入後15分まで増加し、のち速やかに減少し30分よりゆるやかとなる (Fig. 20). これより $T_U = 6.0$ 分, $T_{E1} = 20$ 分, $T_{E2} = 40$ 分, $T(E1-E2) = 14$ 分および $\frac{E_{10} - U_0}{E_{10}} = 29\%$ となる。

500r 肝部遮閉全身照射1時間目においては、¹³¹I-R-B 注入後5分に最高値となり、のち減少し20分後より更にゆるやかとなる (Fig. 21). これより $T_U = 4.0$ 分, $T_{E1} = 34$ 分, $T_{E2} = 75$ 分, $T(E1-E2) = 14$ 分および $\frac{E_{10} - U_0}{E_{10}} = 28\%$ となる。





Figs. 20-22. The curves show percentage of ¹³¹I-R-B uptake in liver 1 hour after whole body irradiation without liver.



Figs. 23-25. The curves show percentage of ¹³¹I-R-B uptake in liver 6 hour after whole body irradiation without liver.

1000r 肝部遮閉全身照射1時間目においては、¹³¹I-R-B 注入後20分まで増加し、25分後より急速に減少し40分より更に平坦となる (Fig. 22). これより $T_U = 8.0$ 分, $T_{E_1} = 41$ 分, $T_{E_2} = 85$ 分, $T(E_1 - E_2) = 19$ 分および $\frac{E_{1_0} - U_0}{E_{1_0}} = 28\%$ と算出される。

肝部遮閉全身照射1時間後における肝 ¹³¹I-R-B 蓄積排泄率曲線の第2相平均排泄時間 T_{E_2} は、正常値の62分に比し200r照射では40分と明かに短縮を示し、500rでは75分となり、1000rでは85分とかなりの延長を見た (Table 4).

(B) 肝部遮閉全身照射6時間後における ¹³¹I-R-B 蓄積排泄率曲線 (Table 5)

200r 肝部遮閉全身照射6時間後における肝 ¹³¹I-R-B 蓄積排泄率曲線においては、¹³¹I-R-B 注入後10分に最高値をとり、のち減少し30分より更にゆるやかとなる (Fig. 23). これより $T_U = 4.6$ 分, $T_{E_1} = 30$ 分, $T_{E_2} = 50$ 分, $T(E_1 - E_2) = 14$ 分および $\frac{E_{1_0} - U_0}{E_{1_0}} = 29\%$ となる。

500r 肝部遮閉全身照射6時間目においては、¹³¹I-R-B 注入後10分に最高値に達し、のちゆるやかに減少する (Fig. 24). これより $T_U = 5.0$ 分, $T_{E_1} = 50$ 分, $T_{E_2} = 85$ 分, $T(E_1 - E_2) = 21$ 分および $\frac{E_{1_0} - U_0}{E_{1_0}} = 37\%$ となる。

1000r 肝部遮閉全身照射6時間目においては、¹³¹I-R-B 注入後10分に最高値に達し、のち除々に減少する (Fig. 25). これより $T_U = 3.8$ 分, $T_{E_1} = 70$ 分, $T_{E_2} = 200$ 分, $T(E_1 - E_2) = 22$ 分および

$\frac{E_{1_0} - U_0}{E_{1_0}} = 38\%$ と算出される。

肝部遮閉全身照射6時間後における肝 ¹³¹I-R-B 蓄積排泄率曲線の第2相平均排泄時間 T_{E_2} は、正常値62分に比し200rでは50分、500rでは85分および1000rでは200分となり、またいずれも照射1時間後の値に比して延長が見られる。これは肝部以外の部分の照射の影響が現われ、且つ照射後1時間より6時間後においてその影響が大となるという結果であった (Table 6).

(5) 肝部局所照射, 全身照射および肝部遮閉

全身照射時の肝 $^{131}\text{I-R-B}$ 蓄積排泄率曲線の比較 (Table 2,4 および 6)

肝部局所照射における肝 $^{131}\text{I-R-B}$ 蓄積排泄率曲線の第2相平均排泄時間 T_{E_2} は、正常値の62分に比較して、200r 照射では1時後に93分と延長し、6時間後には略々正常に復している。500r 照射では、1時間後 215分と著明に延長し、24時間後においてははじめて正常値にまで回復する。1000r 照射では1時間後に 260分と更に著明な延長を示し、24時間後に正常値に近くなっている。第2相の平均排泄時間 T_{E_2} は、200r 照射においても明らかに障害され、線量の増加とともに障害の度は大となり、回復も線量の大きな場合には著しく遅延する結果で、これより第2相平均排泄時間 T_{E_2} は、照射による肝実質の障害の指標として適当であると考えられる。

照射後1時間における肝部局所照射、全身照射および肝部遮閉全身照射時の肝 $^{131}\text{I-R-B}$ 蓄積排泄率曲線を比較するに、200r 照射においては、肝部局所照射は正常値の62分に比し93分と延長するが、肝部遮閉全身照射では40分と明らかな短縮をみとめ、全身照射は50分となつている。500r 照射においても肝部局所照射が 215分と著明に延長し、全身照射が 140分とこれにつき肝部遮閉全身照射が75分と僅かに延長している。1000r 照射においては、肝部局所照射は 260分で、全身照射は 330分となり肝部遮閉全身照射は85分となつている。照射後1時間においては、肝部局所照射では、第2相平均排泄時間 T_{E_2} の延長が見られ、肝部遮閉全身照射では 200r照射はむしろ短縮し、500r および1000r では僅かの延長が見られるに過ぎないが、全身照射ではこの両者の影響が加わつて現われている結果が見られる。

照射後6時間における肝部局所照射、全身照射および肝部遮閉全身照射時の肝 $^{131}\text{I-R-B}$ 蓄積排泄率曲線を比較するに、肝部局所照射では、正常値の62分に比較し200rではすでに回復し、500r および1000r においても90分とすでに回復が見られる。しかるに肝部遮閉全身照射では、200r 照射では50分、500r 照射では85分および1000r 照射では 200分と線量の増加とともにかなりの延長が見られ、しかも1時間値に比較して更に延長が見ら

れるのは、照射の二次効果による肝実質障害を意味するものであろう。全身照射においては、1時間値に比較して更に著明な延長が見られるが、これは肝部局所照射による肝実質の障害からの回復と、全身照射による二次効果の肝実質への障害が照射後6時間において更に強く現われたものと考えられる。即ち肝部局所照射による肝障害は照射後回復するが、全身照射あるいは肝部遮閉全身照射による二次効果として、肝実質の障害が現われる事を明かにしたものである。

総括 考按

照射しない正常家兎における肝 $^{131}\text{I-R-B}$ 蓄積排泄率曲線は、 $^{131}\text{I-R-B}$ 注入後3~5分において急速に増加し、10分前後に最大の蓄積率を示し、ついで30分後まで次第に減弱し40分以降は排泄の速度は減少した。この肝 $^{131}\text{I-R-B}$ 蓄積排泄率曲線を解析し、摂取率曲線 U 、第2相排泄率曲線 E_2 ($E_1 - E_2$) 曲線および第1相排泄率曲線 E_1 が夫々指数函数的に減弱する事をみとめ、夫々の $1/e$ に減弱する時間を平均減弱時間としてあらわした。正常家兎では平均摂取時間 T_U は 5.0分、第2相平均排泄時間 T_{E_2} は62分、($E_1 - E_2$) 平均排泄時間 $T_{(E_1 - E_2)}$ は16分および第1相平均排泄時間 T_{E_1} は28分であつた。正常家兎および照射家兎いずれにおいても肝 $^{131}\text{I-R-B}$ 蓄積排泄率曲線は、摂取率曲線 U 、($E_1 - E_2$) 排泄率曲線および第2相排泄率曲線 E_2 の合成で現わせる事をみとめた。

Lowenstein¹¹⁾ は、肝部における測定値を $^{131}\text{I-R-B}$ 蓄積排泄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 とにわけられる事を示し、 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。さらに肝血液量 liver blood volume を U および E の時間軸の交点を夫々 U_0 および E_0 とし、肝血液容積 liver blood volume; $\left(\frac{E_1 - U_0}{E_1}\right)$ であらわしている。久田等⁸⁾ は、Lowenstein¹¹⁾ と同様にして縦軸に計数値の対数を取り、横軸に時間目盛りをと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

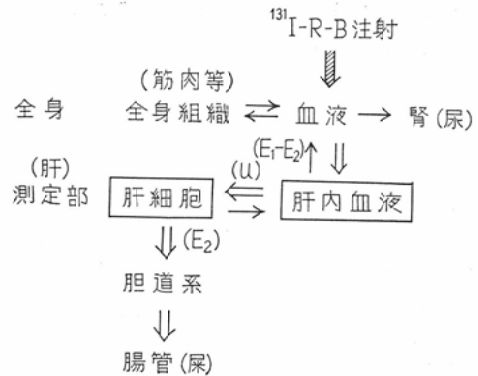
を求め、これを摂取速度 K_u および排泄速度 K_e として表現している。手束^{12) 13) 14)}は、家兎において著者と同様な皮膚面上測定および肝直接測定による結果を比較し、¹³¹I-R-B 肝蓄積曲線を求めて、最高計数値を 100として各点の計数を除した所謂蓄積率曲線を求める事により、測定のずれ、肝の厚さ、形、大きさの相違および ¹³¹I-R-B 投与量による計数値の不同を除外し、一定の肝蓄積排泄率曲線を得ている。この曲線より平均排泄時間を求め、各種疾患並びに実験的肝障害の指標となし得る事を明らかにしている。

本実験並びに Lowenstein¹¹⁾、久田等⁸⁾ および手束^{12) 13) 14)}の解析法について検討を加えて見る。

静注された ¹³¹I-R-B は血液中では急速に減衰し、一方肝では速やかな摂取が見られる^{15) 16)}。肝部計測における初期の上昇は、¹³¹I-R-B 静注後3分目ですでに最高値の70~90%に達するが、この急激な上昇は注射された ¹³¹I-R-B が血液により肝に運ばれ、肝組織に摂取される事を示すものである。摂取された ¹³¹I-R-B の肝組織内分布では、肝細胞に一致してオートラジオグラフにおける黒化点としてみとめられ、細胞内に取入れられている事を示している^{15) 16)}。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 の放射能を合わせて測定しているものである。排泄率曲線の下降部の勾配によつて排泄状態が現わされるものと考えられるが、胆汁における放射能は、肝の最高の摂取におくれて最高の値を示し、腸管および尿中への排泄が見られる^{15) 16)}。Jacobson 等¹⁷⁾は、ラットの ¹³¹I-R-B 体内分布を検索し、注射後早期には主として肝および甲状腺に見られ、46時間後では尿中に80%、尿中に 5.1%、甲状腺に26%および肝に 1.5%の分布をみとめている。

血液中での ¹³¹I-R-B の減衰は急速に行われ、肝の最高の摂取についで排泄は除々となり、40~50分以降では血液での減弱はきわめてゆるやかとなる。尿中への排泄は ¹³¹I-R-B 注入1時間後よりかなり見られ、24時間後でもかなりの排泄が見られる^{15) 16)}。

これらの結果を要約すれば次の如くなる。すなわち、¹³¹I-R-B 注射により流血中に急速に ¹³¹I



が増加し、これは血液を通じて全身組織に運ばれ、肝内血液にも均等に運ばれ、これより肝細胞に取り入れられる。血液中よりの急速な減衰と肝摂取率の上昇とは平行し、最高の摂取以後は血液中の減弱はゆるやかとなる事から肝組織への移行はきわめて速やかであると考えられる。肝細胞よりは胆道系を通じて腸管および尿中に排泄される。

Lowenstein¹¹⁾、久田等⁸⁾ および手束^{12) 13) 14)}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が、本実験における各照射例の結果より見れば、一つの指数函数曲線として表現される例は少ない。しかも第1相排泄率曲線 E_1 のみよりなる一つの指数函数曲線と考えた場合には、この曲線は照射線量および時間的経過において一定の相関関係を認め得ない事から見て、排泄率曲線は血流による減弱 ($E_1 - E_2$) および肝細胞よりの排泄 (E_2) の二つの要素より成ると考えるのが適当であろう。この場合肝細胞よりの排泄率 E_2 は線量に相関し、血液よりの排泄率 ($E_1 - E_2$) は照射線量とは一定の関係を認め得ない。

これらの結果より、肝組織に対する障害の指標として肝細胞の機能を現わすと考えられる第2相排泄率 E_2 を用いる事は、適当である。

肝部局所照射による結果では、平均摂取時間 T_u 、 $(E_1 - E_2)$ 曲線の平均排泄時間 $T(E_1 - E_2)$ および肝血液量比 $\frac{E_1 - U_0}{E_1}$ の値は著しい変化はなく、第2相の平均排泄時間 T_{E_2} は 200 r 照射1時間後においても明かに延長し、線量の増加とともに延長の度は大となる。200r 照射では6時間後において正常値に回復し、500r および1000r では

24時間後に漸く正常値に近く回復している。すなわち 200r 照射においても照射後 $^{131}\text{I-R-B}$ の排泄能が遅延するが、数時間以内に速やかに回復する事を示し、500r および 1000r では障害の度は大きいという結果である。

X線照射による肝組織の障害は、組織学的には数千レントゲンの大線量照射においてはじめてみとめられ、小線量では何らの直接効果も認められず、変化として数日後の変化が多く報告されている²⁾³⁾⁴⁾。細胞学的検索では、細胞の形態学的変化は、照射数時間に著明に見られると言われ、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) 18) 19) 20) 21)}。形態学的に変化を示すには、相当な大線量を必要とする²⁾³⁾。

照射による肝機能に対する影響は、種々検索されているが、肝機能障害を証明し得るには、大量の線量を要し、かつ多くの障害は一過性であるものの如くである²²⁾。 $^{131}\text{I-R-B}$ による肝機能検査法は、一般に行われている肝機能検査 B S P 試験および C C F 試験等と明かな相関関係がみとめられ、しかも数倍鋭敏であるという⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾。高田反応および黄疸指数は、明らかな相関がみとめられないという⁸⁾。

本実験の結果は、これまで確定し得なかつた肝組織に対する直接の障害作用を明かにしたものであるが、これは本方法が鋭敏である事の一証である。

200r 照射においても $^{131}\text{I-R-B}$ の平均排泄時間は明かに延長し、6時間後には正常値に復する。

500r および 1000r 照射においては障害の度は大きく回復も遅延する。この事実からも第2相の排泄率曲線 E_2 の平均排泄時間 T_{E_2} は、肝細胞機能障害の適確なる指標となり得るものである。

肝部局所照射、全身照射および肝部遮閉全身照射の肝機能に対する影響を比較すると、照射1時間後において、肝部局所照射は平均排泄時間 T_{E_2} の遅延が著明であるが、肝部遮閉全身照射では、平均排泄時間 T_{E_2} はむしろ促進され、1000r 照射でも遅延の度はきわめて軽度である。全身照射では、両者の効果の和として現われている。すなわち照射後早期においては、肝部に対する直接照

射の影響は、排泄機能の障害として現われるが、他の身体部の照射は直接の効果を見わさない。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閉全身照射では、逆に著しい排泄時間の遅延をみとめる。これは照射による肝外の二次的効果が肝細胞に作用し、これを障害する事を示すもので、肝組織に対する放射線の間接作用乃至は遠隔作用を明かに証明したものである。照射後早期には、肝細胞に対する間接の障害作用は見られず、照射後数時間にして著明な障害作用の現われる事は、間接作用をうかがうに重要な点である。

肝部局所照射および全身照射の影響について、尿中遊離アミノ酸の消長より肝部1時大量X線照射で著明なる変化を認めないが、全身1時X線照射 300r で軽度の増加を認めるという²⁰⁾。肝グリコーゲン量は、肝部局所照射では 500r より減少し、全身照射では 200r より減少を認められている³⁾。組織学的検索では、全身1時照射により照射数日後に明かな変化を認める場合が多いが^{24) 25)}、これらはいずれも全身照射による肝障害に間接作用が関与している事を示すものであろう。これまで報告されている照射による肝障害の多くは、時間的経過より見て、おそらく照射による二次的変化と考えられる。

本実験より、肝組織に対する照射の直接の影響は、照射後早期より見られ、且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となる。

結 論

肝機能に対するX線照射の影響を $^{131}\text{I-Rose-Bengal}$ ($^{131}\text{I-R-B}$ と略記) により、肝部局所照射、全身照射および肝部遮閉全身照射の家兎を用い検討した。

(1) 正常家兎における肝 $^{131}\text{I-R-B}$ 蓄積排泄率曲線は、摂取率曲線 U、排泄率曲線 E_2 および $(E_1 - E_2)$ 排泄率曲線よりなる。平均摂取時間 T_U は 5.0分、第2相平均排泄時間 T_{E_2} は 62分、 $(E_1 - E_2)$ 平均排泄時間 $T_{(E_1 - E_2)}$ は 16分および肝血液量比 $\frac{E_1 - U}{E_1}$ は 27% である。

(2) X線肝部局所照射により、第2相平均排泄時間 T_{E_2} は 200 r においても明らかに延長し、6 時間後に正常値にもどり、500r および 1000r では、24 時間後に漸く正常値に回復する。平均摂取時間 T_U 、 $(E_1 - E_2)$ 平均排泄時間 $T_{(E_1 - E_2)}$ および肝血液量比 $\frac{E_1 - U_0}{E_1}$ には、照射による一定の傾向の変化はみとめられない。

第2相平均排泄時間 T_{E_2} は、線量と相関し回復が見られ、照射による肝機能障害の適当なる指標である。

(3) 肝部遮閉全身照射 1 時間後では、第2相平均排泄時間 T_{E_2} は、200r では明らかに短縮し、500r および 1000r において僅かに延長が見られる。全身照射 1 時間後において、 T_{E_2} は肝部局所照射および肝部遮閉全身照射の効果の和として現われる。

(4) 肝部遮閉全身照射 6 時間後では、第2相平均排泄時間 T_{E_2} は、200r においても 1 時間値に比し延長し、500r および 1000r においては、著明に延長する。全身照射 6 時間後では、 T_{E_2} は著明なる延長が見られる。

(5) 照射後早期においては、肝細胞機能に対する全身照射による間接作用は見られないが、照射 6 時間後において、明らかな間接作用による肝機能障害がみとめられる。

(6) 肝細胞機能に及ぼす照射の影響は、早期に見られる直接作用と、遅れて現われる間接作用の両者によるものである。

(稿を終るにあたり、終始御懇篤なる御指導御校閲をいただいた恩師河村文夫教授に深く感謝し、本実験に御

協力いただいた教職員各位に謝意を表します。試料の $^{131}\text{I-Rose-Bengal}$ の御惠贈をうけた大日本製薬 K. K. に深甚なる謝意を表します。)

文 献

- 1) 足立忠：放射線医学，医学書院，1956.
- 2) Ellinger, F.: Medical Radiation Biology. Charles C. Thomas publ. 1957.
- 3) Scherer, E. and H. Stender: Strahlenpathologie der Zell. Georg Thieme Verlag. Stuttgart. 1963.
- 4) Hollaender, A.: Radiation Biology I, par II. Mc Graw-Hill Book Co. 1956.
- 5) Delprat, G.D.: Arch. Int. Med. 32 : 401, 1923.
- 6) Mendeloff, A.I.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 70 : 556, 1949.
- 7) Taplin, G.V., O.M. Meredith and H. Kade: J. Lab & Clin. Med. 45 : 665, 1955.
- 8) 久田欣一，川西弘：日本臨床，19 : 1301, 1961.
- 9) 川西弘：金沢医理叢書，63 : 1, 1961.
- 10) 海藤勇，三上修一：診断と治療，46 : 177, 1958.
- 11) Lwenstein, J.M.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Mek. 93 : 377, 1956.
- 12) 手束卯一郎：四国医誌，6 : 26, 1962.
- 13) Tezuka, U.: Tokushima J. Exp. Med., 10 : 24, 1963.
- 14) 手束卯一郎：四国医誌，19 : 277, 1963.
- 15) 三輪清三等：最新医学，15 : 16, 1940.
- 16) 三輪清三等：綜合臨床，8 : 88, 1959.
- 17) Jacobson, A. et al.: Am. J. Roentg. Terap & Nuclear Med. 79 : 1004, 1958.
- 18) 早川勝巳：日医放誌，19 : 293, 1959.
- 19) 早川勝巳：日医放誌，19 : 300, 1959.
- 20) 早川勝巳：日医放誌，19 : 310, 1959.
- 21) 早川勝巳：日医放誌，19 : 314, 1959.
- 22) 宇田豊：日医放誌，13 : 246, 1953.
- 23) 水野晃治：日医放誌，14 : 319, 1954.
- 24) Warren, S.: Arch. Path., 34 : 443, 1942.
- 25) Werner, S.L.: J. Exp. Med., 38 : 713, 1905.