The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	放射線白内障の定量的観察（第2報）グルタチオンによる防護効果について
Author(s)	堀内, 淳一; 金子, 勝一
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1967, 27(3), p. 265-271
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17974
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

放射線白内障の定量的観察（第2報）
グルタチオンによる防護効果について

東京医科歯科大学医学部放射線医学教室（主任　足立　忠教授）
堀　内　淳　一
東京医科歯科大学歯学部放射線学教室（主任　村井竹雄教授）
金　子　勝　一

（昭和41年10月20日受付）

Quantitative Estimation of Radiation Cataract
II. Protective Effect of Glutathione upon the Lens Injuries

by

Jun-ichi Horiuchi M.D.
Department of Radiology, School of Medicine, Tokyo Medical and Dental University
(Chief Prof. Tadashi Adachi)
Katsuichi Kaneko D.D.S.
Department of Radiology, School of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University
(Chief Prof. Takeo Murai)

Protective action of glutathione against radiation cataract of the young rats was studied. The growth rate of the lens and the incidence of mature cataract (complete opacities) were taken as the criteria to estimate the lens injuries quantitatively. Results were as follows:

1) Regression of lens weight was marked after 4 weeks in group irradiated single dose of 1,500R (X only group), and finally the lens weight was resulted in about one third of non irradiated lens. (Fig. 1, 2) In this period, the incidence of complete opacities of the lens was also increased rapidly. (Fig. 4)

2) No definite protective effect was observed in group administered glutathione just after irradiation (X+GSH group), the regression of lens weight and the incidence of lens opacities were the same as "X only group. (Fig. 3, 4)

3) Marked protective effect of glutathione was noticed in "GSH +X group" which administered the drug intraperitoneally thirty minutes prior to irradiation. As the results, the injuries of the lens above mentioned were delayed about 4 to 5 weeks as compared to "X only group". (Fig. 2, 3, 4)

4) As for the epilation around the eyelid or "phymosis bulbi" due to corneal perforation, pre-administration of the drugs showed marked protective effect.

I. まえがき

放射線による水晶体の混濁即ち白内障については古くから多くの学者によつて研究がなされて居り，特に眼科学的な見地並びに組織学的にはLeinfelder, von Sallmann を始め我が国でも神鳥，徳永らの優れた業績がある．我が教室に於てはかねてより硬組織に対する放射線の作用について研究をすすめているが，その一環として水晶体につ

いても実験的研究を発表している．即ちこれ迄に報告した研究には 1) 成熟白内障を指標として動物の年令と放射線白内障発生との関係，2) 分割照射に於ける線量と時間的関係[1]，3) 定量的に水晶体に対する障害を表わす一つの方法として Densitometer による測定[2]等がある．更に最近は薬剤による防護効果についても興味をもつて研究を進めているが，今回は放射線による白内障とその際の水晶体の重量の変化について一つの考察を試み更にグルタチオンによる防護効果と白内障との関連について実験を行つた．

水晶体にはその透明を保持するのに不可欠な物質であるとされているグルタチオンが他の臓器よりも多く含まれている事が古くから Rosner らによつて明かにされている[3]．しかしグルタチオンが水晶体に於ける複雑な代謝機構のどの過程に関与しているのか未だ明かではない．一方，一般に白内障の進行に伴つて水晶体中のグルタチオンが減少する事は Pirie[4] によつて示されている．斯の如く水晶体の障害とグルタチオンの関係は密接なものと推測されるのである．最近，放射線防護剤の一つとして開発された合成グルタチオンを照射の前及び後に投与する事により水晶体の濁浊の推移に如何なる影響を与えるかについて観察を行うのが今回の研究の目的である．

II. 実験動物及び方法

白内障の実験では取扱う動物の年令が極めて重要な因子となる事は前に[1]述べたが，今回の研究では全て同一の年令のもの，即ち照射時に生後4週となる幼若ラットを用いた．体重は70g前後である．照射線量は全て 200kVp X線 1,500R一回照射としたが，これは以前に幼若家兎を用いた際の成熟白内障発生に対する最低線量である事からこれを選んだ．

照射条件： 200kVp, 18mA, 0.2mmCu filter,
FSD. 32cm, φ10mm, 300 R/min.

グルタチオンは従来の文献を参考として一応，3g/kgの割合として腹腔内投与を行つた．

実験動物を次の4群に分けた．

第1群：X線照射後にグルタチオンを投与するもの．（以下，X＋GSH群とする）．

第2群：グルタチオン投与後にX線照射をするもの．（以下，GSH＋X群と略す）．

第3群：X線照射のみを行うもの．即ちX線単独群．

第4群：対照．（非照射，非投与群）

尚，第1群と第2群及び第3群と第4群とは夫々，同一動物の左右の眼を使用した．即ち，ネムブタールで麻酔を施したラットの左眼に φ10mmの孔をあけた鉛製の照射筒で 1,500R照射し，その直後にグルタチオンを腹腔内に投与する．次で30分後に右側に左眼と同様に照射を行つた．此の場合，左眼は第1群，即ちX＋GSH群とし，右眼は第2群，即ちGSH＋X群とした．更に別の群の動物について左眼のみ照射を行い，これを第3群即ちX線単独群とし，右眼は第4群，対照とした．

上記4群について照射後，13週間に互つて水晶体の濁浊の推移を観察すると共に，2,4,6,8,10,13週目に殺して水晶体を摘出しその重量を測定した．

III. 結果：

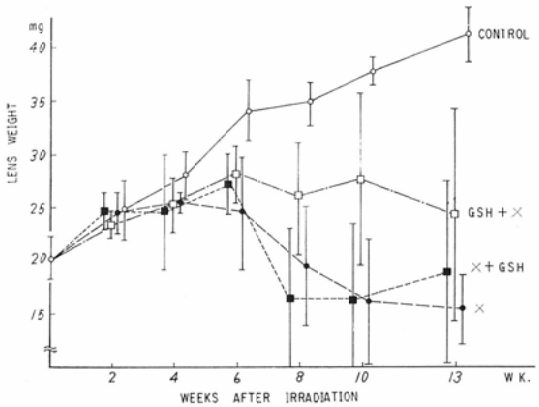
(1) 水晶体の重量に対する影響．

i) 生後4週に於ける幼若ラットの水晶体36コの平均重量は20.2±2.04mgであつた．Table 1 及び Fig. 1 に示した様に何も処置を加えない対照群では時間と共に水晶体の重量は増加を示し，13週間で41.0±2.72mgと凡そ2倍に発育を示した．此れに対してX線単独群及びX＋GSH群では2週目までは対照と全く同様に重量の増加を示したが，それ以後は増加率は低くなり4週乃至6週目を頂点として重量は逆に減少を示し，8週以降では照射開始時の重量を下廻つた．Fig. 2(a)に示した例は左側は照射されたもので成熟白内障を呈しているが，非照射の右側に比し明かに発育が遅れている事が判る．一方，GSH＋X群では照射後4週迄はX＋GSH群及びX線単独群とほぼ同様の発育を示し，以後は13週までの観察期間では著明な増減も示さず，此の時期に於ける水晶体の重量は24.2±9.93mgであつた．尚，偏差の大きい事

Table 1. Changes of lens weight after irradiation
* s.d. = standard deviation of the mean
The mean weight of 36 lenses of the young rats before irradiation (4 weeks old rats) was 20·2 ± 2.04 mg

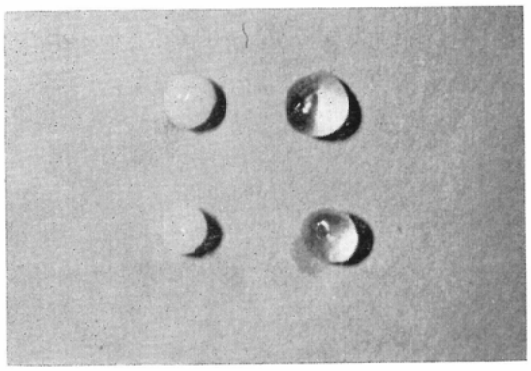
Weeks after irradiation	①X + GSH		②GSH + X		③ X only		④ CONTROL	
	No. of lenses	Lens weight mean ± s.d.* (mg)	No. of lenses	Lens weight mean ± s.d.* (mg)	No. of lenses	Lens weight mean ± s.d.* (mg)	No. of lenses	Lens weight mean ± s.d.* (mg)
2	6	24.7±1.86	6	23.2±1.37	4	24.4±2.05	4	24.7±2.84
4	10	24.5±5.57	11	25.1±2.47	10	25.4±1.03	12	27.9±2.30
6	13	27.0±2.94	19	27.9±2.77	9	24.4±5.26	12	34.0±2.90
8	8	16.3±6.75	9	25.7±5.39	7	19.4±5.65	9	34.5±1.92
10	6	16.0±7.27	7	27.5±7.99	7	16.0±5.97	7	37.6±1.33
13	5	18.9±8.79	8	24.2±9.93	5	15.3±3.26	5	41.0±2.72

Fig. 1 Changes of lens weight after irradiation



(b) X+GSH
Mature cataract (10Wk. after irradiation)

Fig. 2 (a) Enucleated lenses
Left: mature cataract (10Wk. after irradiation)
Right: not irradiated
Size of irradiated lenses was apparently decreased.



(c) GSH+X
Right eye of the same animal as (b). No visible opacity in this period.

Fig. 3 Regression of lens weight
Increasing regression of lens weight was noticed in each group of rats, when the lens weight in control group was regarded as 100%

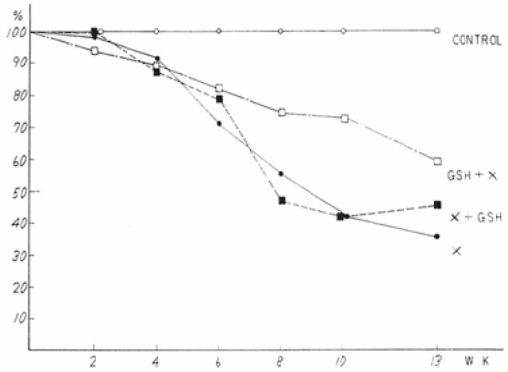
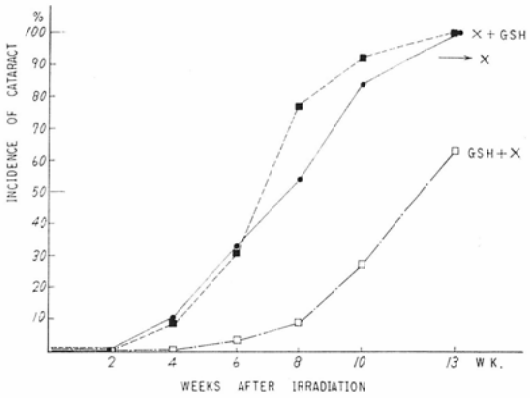


Fig. 4 Incidence of immatured or matured cataract



は後に述べる様に明かな濁浊を来した水晶体でも未熟白内障の時期には一時的に膨隆を示し，重量が増す事があるためであろう．

ii) Fig. 1に於ける対照群の水晶体の発育曲線を 100%として，これに対する各群の水晶体の重量の比率を表わしてみると Fig. 3の如くになり，照射後13週目に於ける重量はX線単独群及びX＋GSH群に於ては35～45%前後で大差はないが，GSH＋X群では60%であつた．また，対照に対して重量が50%に減少する時期はX線単独群及びX＋GSH群では約 8～9週であるのに対し，GSH＋X群では観察期間である13週目では尚60%を示している．即ち照射後にグルタチオンを投与したのではX線単独群と殆ど差異なく防護効果は認めにくいが，照射前にグルタチオンを投与した場合には重量の減少を遅らせる効果があり防護効果の存在を認め得ると云えよう．

(2) 成熟白内障（完全濁浊）の発生率に対する影響．

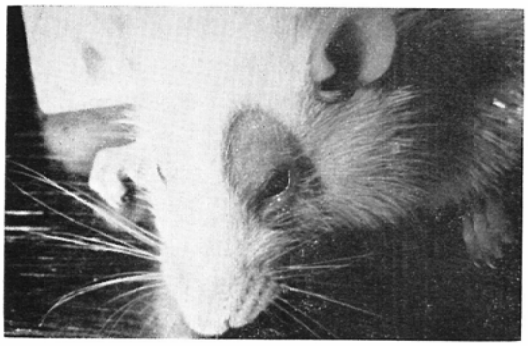
ラットに於けるX線 1,500R照射後の水晶体の濁浊の進展の様式は，家兎の 1,500R乃至 2,000R照射の場合と特に異る処はなく，後嚢下の濁浊が次第に前方に進展するに及んで肉眼的に観察し得る未熟白内障となり，更に全体が濁浊して成熟白内障を来した．これまでに発表した研究と同様，放射線の効果を定量的に評価する為に肉眼的に明かに濁浊を認め得る程度の白内障（未熟乃至成熟白内障）を目標として，これらの発生率と照射後の時間（週）との関係を表わすと Fig. 4の如くになる．即ちX線単独群及びX＋GSH群では相似た傾向で時間と共に濁浊の発生率は高くなり13週目では両者とも 100%即ち全例に完全濁浊を認めた．50%発生の時期はX線単独群及びX＋GSH群で約7週であり，照射後にグルタチオンを投与した際の防護効果は認められなかつた．此れに反してGSH＋X群では完全濁浊の発生は前二者に比し遅れて現れた．即ち Fig. 4で見られる如く，50%発生の時期は12週であり前二者よりも約5週程遅れている．また，観察期間の最後である13週目に於ける完全濁浊の発生率は60%であり，此の点グルタチオンの防護効果は認められたものと思われる．Fig. 2 (b), (c) に示した例は照射後10週目のラットの左右の眼であるが，左 (b) はX＋GSHで明かに水晶体の完全濁浊が認められるが，右 (c) は，GSH＋Xであり，此の時期には検眼鏡的には兎も角として未だ肉眼的に認められる濁浊は認められていない．

此等の結果から見るとグルタチオンを照射後に投与しても放射線白内障の発生には何等寄与しない事が明かであり，一方，照射前30分に投与した場合には白内障発生の過程はX線照射単独群に比して相当遅れて現われることが確められている．

Table 2. Incidence of complete epilation (within 3-4 weeks after irradiation)

	Complete epilation	
GSH + X	1/54	1.9%
X + GSH	50/54	92.5%
X only	42/46	91.3%
Control	0/46	0 %

Fig. 5 Complete epilation (3 Wk. after 1.500R)



(3) 脱毛及び角膜の穿孔について

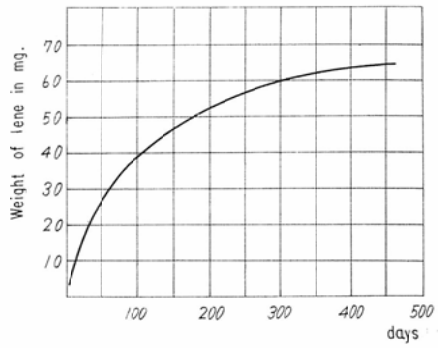
i) 各群の照射に伴って眼の周囲に現れた脱毛の発生率は Table 2 に示した．今回の研究に用いた幼若ラットでは 1,500 R一回照射を行なつた場合，10日乃至2週間で眼の周囲の脱毛が始まり，大部分の例，即ち46例中42例（91.3%）で3週間前後で Fig. 5 の如き完全脱毛が認められた．これらの脱毛は5～6週で再生が認められ，ほぼ照射前の状態に近く回復した．一方，X＋GSH群ではX線単独群とほぼ同じ発生率を示し54例中50例（92.5%）に完全脱毛を認めたが，GSH＋X群では54例中僅か1例（1.9%）に完全脱毛を認めたに過ぎなかつた．この値とX線単独群又はX＋GSH群の値との間には統計的に有意差を認めた．

ii) 照射の為に角膜に潰瘍を形成し，これが為に角膜の穿孔を来して眼球の内容が流失した例があつた．各群の角膜穿孔の発生頻度を Table 3 に示した．即ちX線単独群では50眼中8例（16.0%），X＋GSH群では57眼中11例（19.3%）に斯る例が認められたのに反してGSH＋X群では57眼中皆無であり，此の点グルタチオンを照射前に投与した場合には脱毛の場合と同様に防護効果は顕著に認められた．

Table 3. Incidence of phthysis bulbi due to perforation of cornea

	Perforation of cornea	
GSH + X	0/57	0 %
X + GSH	11/57	19.3%
X only	8/50	16.0%
Control	0/50	0 %

Fig. 6 Growth of lens (Albino rat) Data taken from Donaldson and King: Am. J. Anat. 60 : 203, 1937.



IV. 考按

(1) 水晶体の発育と白内障の関係．

ラットの水晶体の発育に関する Donaldson & King の発育曲線（重量）は Fig. 6 の如くで生後から約 500日迄に及んでいるが，我々の実験に用いた幼若ラットの対照群で観察された生後4—17週迄の水晶体の発育の経過は，大体に於てこれと一致を示した．一方，Bellow[5] は人間の水晶体はその重量は白内障（老人性）の初期には正常の同年令の水晶体に比し減少するが未熟白内障の段階では水分の貯溜の為に却つて重量を増し，更に成熟白内障に至ると水分を失つて重量は著明に減少すると述べている．また，Ehling, Krokowksi[6] も家兎の眼に照射を行つた結果，線量に比例し

Table 4　Relation between degree of the lens opacities and the lens weight

Degree of opacities	No. of lenses	Lens weight(mg) mean ±s.d.
Slight opacities (visible with oblique illumination ± or ＋	33	25.5±4.27
Immature cataract ＋＋	10	29.2±6.53
Mature or hypermature cataract ＋＋＋	36	15.4±4.97

て水晶体の発育の抑制が見られる事を明かにして，溷濁が進むと水晶体の重量の増加が見られ，これは水分の増加によるものであるとしている．前記の我々の実験に用いた個々の水晶体についてその溷濁の程度を三段階として夫々の平均重量を比較してみると Table 4 の如くになり，斜照法で認められる程度の溷濁即ち（±）又は（＋）の時期に於ける重量よりも更に溷濁の進行した未熟白内障の時期の重量の方が却つて大であり，成熟乃至は過熟白内障の段階では著明に重量の減少が示されている．即ち同じ観察期間の動物で肉眼的には略同程度の溷濁が認められたものでも摘出精査すれば未熟白内障と成熟白内障が混在するわけで Table 1 及び Fig. 1 に於ける照射後の水晶体の重量に偏差の大なることはこれに因るのである．我々の観察した限りでは，未熟白内障の期間は比較的短く直ちに成熟白内障に移行するので夫々の観察時期に於ける重量の平均としては未だ溷濁の発生を認めない2週目のものを除く全ての時期で対照に比し減少を示している．尚，この傾向は Fig. 3 で示した様に程度の差こそあれ，X線単独，X＋GSH，GSH＋Xの三群に全て認められたのである．

（2）グルタチオンはSH基を有するトリペプチドでグリシン，システイン，グルタミン酸の3つのアミノ酸から成り，特に水晶体には冒頭に述べた如く，他の組織に比し可成り高濃度に含まれている事が判つている[3]．また，Kinsey, Merriam[7] や Daisley[8] によればグルタチオンは直接に房水から水晶体に移行するのではなく，水晶体の内部で上記の3種のアミノ酸から合成されるとされて居り，一方，水晶体のグルタチオンの減少と照射による溷濁の進行とは比例関係にある事は Pirie ら[4]によって明かにされている．しかし此の両者の因果関係については尚明かではない．また，全身に投与したグルタチオンが果して房水を経て水晶体に移行するか否か，更に移行するとしてこれが照射に対して防護作用を現わすか否かも問題である．即ち若し照射によつて水晶体のグルタチオンが或る程度消失しても照射後に投与したグルタチオンが何等かの形で，その損失を補つて水晶体の透明の保持に寄与するとするならば，照射後に投与しても或る程度の効果は期待出来るかも知れないという推論も成り立つ事になる．今回の実験結果からは，システイン等の如きSH化合物と同様に照射後に投与したものでは全くその防護効果は認められなかつたが，照射前30分に投与した場合には白内障の進行を遅延させ，更に角膜の障害や脱毛の発生を著明に防止するなどの効果を認めたわけである．尚，照射前30分に投与したのは von Sallmann[9] の白内障に対するシステインの防護効果に関する研究で房水中の濃度が最高に達する時間が30分乃至1時間であるという結果に基いたものであるが，此の点についてはグルタチオン投与後の房水，水晶体中の濃度の測定や投与時間による障害の発生率の差など今後，更に検討を要する処である．

V.　結論

（1）放射線白内障の定量的考察の一法として幼若ラットを用い照射による水晶体の重量の変化を観察した．

（2）照射の前又は後にグルタチオンを投与しその防護効果を検討した．

（3）幼若ラットの水晶体の重量は生後の発育と共に増加するが，これに対しX線照射単独（1,500R 1回）の場合には，重量の増加は抑制せられ照射後13週には対照の30～40％前後を示す．

（4）白内障の発生率は照射後ほぼS字状に上昇を示し，約7週後に約50％，13週後にほぼ100％を示した．

（5）グルタチオンの防護効果については

i) 照射後投与群は照射単独群とほぼ同様で防護効果は認められない.

ii) 照射前投与群には明らかに防護効果が認められた.

(6) 同様なるグルタチオンの防護効果は照射による角膜穿孔及び眼瞼周囲の脱毛現象についても確められた.

(本論文の要旨は第25回日本医学放射線学会総会に於て発表した).

(稿を終るに臨み恩師足立忠教授の御指導御校閲を深く感謝致します.)

文　献

1) 堀内淳一：放射線白内障の実験的研究　日本医放会誌, 19, 227, 昭35.
2) J. Horiuchi, T. Nakamura, M. Sakka and T. Adachi: Quantitative estimation of radiation cataract in rabbit. Nipp. Act. Radiol. 24, 1049, 1964.
3) Rosner, L., Farmer, C.J. and Bellows, J.G.: Biochemistry of the lens XII. Studies on glutathione in the crystalline lens. Arch. Ophth. 20, 417, 1938.
4) Pirie, A. van Heyningen, R. and Boag, J.W.: Changes in lens during the formation of X-ray cataract in rabbits. Biochem. J. 54, 682, 1953.
5) Bellows, J.G.: Cataract and anomalies of the lens. Mosby, St. Louis, 1944.
6) von Ehling, U. and Krokowski, E.: Die Entwicklung der Radiokatarakt in Abhängigkeit vom Wassergehalt der Linse. Fortschr. Röntgenst. 88, 360, 1958.
7) Kinsey, E. and Merriam F.C.: Studies on the crystalline lens II. Snythesis of glutathione in the normal and cataractous rabbit lens. Arch. Ophth. 44, 370, 1950.
8) Daisley, K.W.: Synthesis of glutathione by normal and X-irradiated lens. Biochem. J. 60, xl. 1955.
9) von Sallmann, L. and Disch, Z.: Study on penetration of cysteine and cystine into the aquous humour of rabbits and its relation to early X-irradiation effects on the eye. Am. J. Ophth. 34, 95, 1951.