The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | 肝のプロトポルフィリンIIIに対する親和性に及ぼすX線照射の影響 |
| Author(s) | 川出, 真坂 |
| Citation | 日本医学放射線学会雑誌. 1959, 19(4), p. 853-866 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/18106 |
| rights | |
| Note | |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

特別掲載

# 肝のプロトポルフイリンIIIに対する親和性に及ぼすX線照射の影響

三重県立大学医学部放射線医学教室（教授　田口光雄）
三重県立大学医学部生化学教室（教授：神前武和）
川　出　真　坂

（昭和34年6月25日受付）

## 第一章　緒　言

従来の組織学的検査法により検索された結果では，肝は放射線感受性の比較的低い臓器とされている．古く Seldin[1] は天竺鼠肝の照射部と遮蔽部について夫々の組織像を比較検討した結果，両者の間に何等の相違も認められないと報告している．Rhoades[2] は家兎，大黒鼠，天竺鼠に夫々25r～1200r の全身照射を行うといつた広範な実験の結果，肝組織像には著変を認めなかつたので，肝実質細胞は放射線に抵抗性をもつと結論している．Pohle 及び Bunting[3] は成熟大黒鼠の肝部を 600r～2500r で一回照射し，照射後30日間に亘り連日その組織像を検査したが一例にも壊死像を見いださず，唯軽微の浮腫及び脂肪化が認められたものもあるが，それらは放射線による変化とは断言できないと述べている．早川[4] の肝部分割照射実験によれば，総線量4000r までゞは組織像に著明な変化はなく，6000r で肝実質細胞の軽度な萎縮，溷濁腫張，小葉間静脈のうつ血が始まり，8000r で実質細胞の萎縮，溷濁腫張の他出血巣が現れるが，細胞核には著しい変化はなく，10000r に到り実質細胞には空泡変性と核濃縮が見られるがなおグリソン氏鞘には著明な変化は見られない．他方，少数ではあるが組織学的変化を認めたという報告もないではない．都築[5] は家兎に於ける全身照射実験で，肝実質細胞の空泡，顆粒の増加，核膨脹が一過性に認められると述べている．宇田[6] もほゞ同様の変化を認め，照射後12時間で変化は最高に達し，4日後には正常に復すると述べている．肝組織像に及ぼす放射線の影響に関しては，その他 Irving[7]，Bloom[8]，Lüdin[9]，Ellinger[10]，梶原[11]，森本[12]，出本[13]等多くの人々による報告が見られるが，何れも放射線は肝組織像に一定の変化を与えない．従つて肝実質細胞は放射線感受性が比較的低いと言うに一致している．肝が放射線感受性の低い理由として Hollaender[14] は肝の旺盛な再生能及び比較的低い組織内酸素分圧をあげている．

然し乍ら肝は放射線に対し，しかく強い抵抗性を示すものであろうか，放射線治療患者に於いて，肝機能障害を来たすことはしばしば経験するところである．治療量の放射線でも肝に影響なしと云えないことは専門家の均しく体験するところである．著者[15] も患者に治療の目的でX線照射を行い，その尿中ポルフィリン（以下ポと略す）排泄量の著しい増加を認め，その主な理由として一過性の肝障害が生起することを考えねばならぬと報告した．肝に影響がないのではなく，この影響を認め得る程我々の観察手段が敏感でないからではなかろうか．それならば一日も早く適当に敏感な方法を得て，這般の関係を再検討することが急務であることは申すまでもない．殊に近時核物質を使用することの増多に伴い，放射線に曝射される機会も増加する傾向にあるに当つては，その喫

緊事であることは多言を要しないであろう．

こゝに神前等の創始にかゝる組織のポ親和性検査法[16)17)18)]は，細胞の極めて軽微且つ一過性である如き障害をも捕捉し得る極めて鋭敏な組織学的方法である．ポ及び金属ポに関する神前の系統的且つ広範な研究[19)]によれば，細胞内金属ポはその呼吸酵素群の活性簇として細胞機能に於いて重要な役割を果しており，細胞内金属ポ量は細胞機能の極めて鋭敏な指標である．しかしてある組織のポ親和性は，その金属ポ量とよく平行して変動するので，ポ親和性を検査することにより機能状態の如何を如実に知ることができる．神前等の肝毒投与実験[20)]によれば，従来の，組織学的方法で細胞に変化の認められるより，はるかに早くから，後に変化の現われる細胞群のポ親和性が著明に低下するのが認められている．

したがつてポ親和性検査法を放射線障害の研究に応用すれば，従来の方法で果し得なかつた障害の検出が，軽微且つ早期なものでもなし得る可能性があるばかりではなく，どの部分のどの細胞にどの様にして障害が現われるかを明らかにし得るであろうから，その発生機転の解明にも寄与するところが少くないであろうと考えられる．著者は本法を応用しての系統的研究の一段階として，先づ放射線に比較的抵抗の強いとされている肝につき，そのポ親和性に及ぼすX線照射の影響を観察し，叙上の問題に明解な解答を与える如き極めて興味ある知見を得たので，こゝにそのがいようを報告する．

## 第2章　正常天竺鼠肝のポ親和性

### 第一節　実験材料及び実験方法

1.　実験材料

新鮮な野菜及び豆腐滓で飼育し，正常な体重増加を示している正常天竺鼠を，頚動脈切断により失血致死せしめた後直ちに開腹，肝右葉の一部を摘出，10%ホルマリン水に24時間以上固定したものを検査材料とした．

2.　ポ親和性検査法

神前の方法[18)]により検査した．即ち凍結切片用ミクロトームを用い3μ～5μの切片を作り，シャーレに入れた1.5 g/dl 食塩水中に浮遊させる．予め蛍光のないことをたしかめておいた，オブエクトグラスを内面を黒色に塗つた紙箱（6 cm×4 cm）の上に置き，ポ液[18)]（プロトポⅢ33.0mgを正確に摘定したN/100苛性ソーダ水溶液50.0mlに溶解し，1.5 gの食塩を加え更に溜水を加え，100.0ml としたもの）をピペットでオブエクトグラスの上に2～3滴，即ち，約0.2ml たらし，このポ液中へ食塩水の中から歯科用探針で釣り上げた切片を入れ，ポ液中でよく展びた状態にし，3分間，ときどき液をうごかしながら，放置する．3分間たつたならば，ピペットで1.5g/dl食塩水を切片の上に注ぎポ液と混ぜ，後ピペットに混液をできるだけ吸い上げ，廃液用ビーカーの中へすてる．同様にして数回切片を1.5g/dl食塩水で洗う．良く洗えたならばオブエクトグラス上の1.5g/dl食塩水中で切片をよく展ばし，1.5g/dl食塩水で封入し，余分の水分を濾紙で除き，デッキグラスの囲りをパラフィンで封じ，蛍光顕微鏡で観察し，毎常写眞撮影をした．写眞撮影にはネオパンSSを用い，フクシン—ピクリン酸液よりなるフィルター[18)]をおき，ポ以外の物質による蛍光を遮断し，ポ蛍光のみを感光させた．

### 第二節　実験結果

正常肝はポ液に浸けた後観察するに写眞1，2に見られる如く，一様に赤く光つて見え，格別青い又は暗い所等はみられない．細かく見れば，肝実質細胞，胆管上皮細胞，星状細胞及び血管内皮細胞の細胞質はポ親和性を有するため赤色に輝いて見え，細胞核，コラゲン線維，血管中膜の弾力線維はポ親和性を有せず，夫々の固有蛍光に従つて暗青色乃至青色を呈する．

正常肝実質細胞は然しながら一様普遍的にポ親和性であるわけではない．強拡大で観察すれば，ポ親和性を有するのは，特殊な構造，即ちミトコンドリアに限られることが分る．試料が凍結切片なのでポ親和性顆粒は殊に核周辺部及び細胞膜近傍部に集合し，その間の部分では比較的粗な微細顆粒として認められる．

注目すべきは星状細胞の所見である．肝実質細胞の如き微細顆粒状構造を示すことなく，一様均等に赤くみえ，かつその赤さの程度は肝実質細胞のものよりも遙かに強い．星状細胞のミトコンドリア所見と考え併せ首肯し得るところである．何れにせよ実質細胞と星状細胞とは一見明瞭に区別することができる．極めて便利である．

尚白血球及び血管内皮細胞も星状細胞と同じ性質の親和性を示すのが認められる．これら中胚葉性の細胞が，実質細胞の如き上胚葉性細胞とポ親和性の様相に於いて異なつていることは，それらの機能の本質を考える上に極めて示唆的であり，興味深き所見である．

第三節　小括

正常組織は一様に一定のポ親和性を示すが，ポ親和性を有するのは肝実質細胞，胆管上皮細胞，星状細胞及び血管内皮細胞の細胞質であり，又，実質細胞と間質細胞とはポ親和性からも明瞭に判別される．細胞核コラゲン線維，血管中膜の弾力線維にはポ親和性はない．

## 第3章　X線全身照射の肝ポ親和性に及ぼす影響

第一節　実験材料及び実験方法

1.　実験材料

新鮮な野菜及び豆腐滓で飼育し，正常な体重増加を示している体重 500 g 前後の正常天竺鼠を実験に供した．夫々15匹づゝ，1000r 照射群，400 r 照射群，100r 照射群の3群に分ち，各群につき3匹づゝを夫々照射3時間後，24時間後，3日後，7日後，14日後に頚動脈切断により失血致死させ，直ちに開腹，肝右葉の一部を剔出，10%ホルマリン水に24時間以上固定，検査材料とした．

2.　照射方法

動物を背位に固定し，島津製深部治療用X線発生装置信愛号で，焦点より動物体中心部迄の距離40cm，管電圧 187kVp，管電流 15mA，濾過板 0.7mmCu ＋ 0.5mmAl 線強度88.5r/min 半価層1.12mmCu の条件で1回全身照射した．

3.　ポ親和性検査

第2章に記載したものと同様である．

第二節　実験成績

1.　1000r 照射群

1000r 一回全身照射群では，動物の大部分は5日以内に死亡したが，7日後まで生存したもの一例，14日後まで瀕死の状態で生存したものが一例ある7日後及び14日後の所見は夫々この一例についてのものである．

a）　3時間後

3時間後すでに肝実質細胞のポ親和性の低下が認められる．写眞3，4に見られる如く，ポ親和性を失い青く見える肝実質細胞が数個～十数個づゝの群をなして小葉周辺部に認められる．

強拡大で観察するに，これらポ親和性の低下した肝実質細胞は，正常実質細胞に認められる様な顆粒状構造を示さないことが分る．

ポ親和性低下の認められない実質細胞も，顆粒状構造を失つて一様に赤く，あたかもポ親和性物質がび満均等化した如く見える．小葉周辺部の実質細胞は大半この様に顆粒構造を失つているが，中心部に於いてもこの様な細胞は多少認められる．細胞が障害される場合，ポ親和性物質は先づ特異の構造を失つてびまん化し，ついで消失するものと考えられる．

従つて1000r 照射3時間後，すでに，主として小葉周辺部の実質細胞は相当障害され，尚，中心部にも多少の影響の及んでいることが推論される．

b）　24時間後

24時間後には写眞5．6に見られる如くポ親和性の低下せる実質細胞は小葉周辺部に更に増加している．又ポ親和性の低下は認められなくても，ポ親和性物質がびまん化した細胞も小葉全体に増加し，周辺部にあるこの様なびまん化した実質細胞の中には正常実質細胞よりもポ親和性が強く，場合によつては星状細胞と区別しがたい様な様相を呈するものさえも認められて来る．

c）　3日後

3日後には写眞7．8に見られる如く更に変化の程度が増強する．小葉周辺部にはポ親和性の低下した細胞が大小の群をなして相当数多く現わ

れ，又ポ親和性低下は認められないが顆粒構造を失つてポ親和性物質のびまん化した細胞も増加する．

d)　7日後

7日後には写眞9に見られる如くポ親和性の低下せる実質細胞は更に増加し，ポ親和性は小葉中心部の実質細胞にのみ保たれ，小葉周辺部はほとんど全域にわたりポ親和性を失つた実質細胞でみたされている．

星状細胞，胆管上皮細胞は尚ポ親和性を失わないので，ポ親和性を失つて青色に見える周辺部領域内に赤くみえる星状細胞のみがきはだつて点在するのが印象的である．

e)　14日後

写眞10にみられるがごとく肝実質細胞は中心部のものも，周辺部のものもほとんどすべてポ親和性を失い，標本全域にわたり青色にみえ，暗青色にみえる大小不同の球形を呈する小滴が無数に認められる．これらの小滴はズダンⅢ，ニール青染色により，脂肪酸及び中性脂肪よりなることが確かめられた．この時期に到つも星状細胞，胆管上皮細胞は尚ポ親和性を保存し，これらが赤く光つて点在している．

以上の所見を総括するに，細胞が障害される場合，ポ親和性物質は先づ特異の構造を失つてびまん化し，一時正常より親和性が強くみえる様な時期をえて，ポ親和性物質は減少，遂には全く消失するに至るが，これと伴つて脂肪酸及び中性脂肪が出現してくる．その時期になれば従来の方法で軽度の障害として認められる様になる．又1000r一回全身照射後には，照射3時間後から小葉周辺部の肝実質細胞が明らかな障害を受けることが確認された．時間の経過と共にこれは次第に範囲を広め，ついには小葉全体に障害が及ぶに至る．

2.　400r 照射群

a)　3時間後

ポ親和性低下を来した実質細胞は認められないが，ポ親和性物質がびまん化した実質細胞は肝小葉周辺部に認められる．即ち，小葉周辺部の実質細胞はこの時期からすでに障害され始めることが認められる．

b)　24時間後

ポ親和性低下を来した実質細胞が少数ながら肝小葉周辺部に認められる．同時にポ親和性物質のびまん化した実質細胞もみられる．

c)　3日後

写眞11．12にみられるごとく，ポ親和性の低下した実質細胞が数個～十数個の集団を作り小葉周辺部にみられる．この他ポ親和性物質のびまん化した実質細胞も主として周辺部に相当数認められる．尚，周辺部には星状細胞の増加もみられるが，これは場所により多少ことなつている．

d)　7日後

ポ親和性の低下した実質細胞は小葉周辺部に認められるが，その数は3日後のものに比べて少くなつている．ポ親和性物質のびまん化した細胞は3日後のものとほゞ同様程度に認められるが，2～3個づゝ隣接して群在する如き傾向を示している．星状細胞の増加も3日後と同様みられる．即ち，7日後には障害は3日後よりやゝ軽減し，回復に向う傾向が認められる．

e)　14日後

ポ親和性の低下した細胞は認められなくなつてくる．ポ親和性物質のびまん化した細胞は7日後よりも少くなつている．又7日後と同様2～3個隣接せる細胞に群在して現れる傾向が認められる．即ち14日後には障害は7日後よりも更に少くなり，ポ親和性の低下はもはや認められないまでに回復している．

以上の所見を総括するに，400r 照射後には3時間後から小葉周辺部実質細胞に障害が現われ，次第に時間の経過と共に漸次程度をましてくるが，3日後を最高とし，その後は回復に向い，14日後にはポ親和性の低下した部分を認めないまでになることが確認された．

3.　100r 照射群

a)　3時間後

ポ親和性の低下した細胞は認められないが，ポ親和性物質のびまん化した実質細胞は少数ながら周辺部に認められる．即ち，極めて軽度の障害が

周辺部の実質細胞に確認された．

b)　24時間後

ポ親和性の低下した実質細胞は認められないが，ポ親和性物質のびまん化した細胞は周辺部に認められ，これは3時間後に於けるよりもその数を増加している．

c)　3日後

写眞13．14にみられる如く，小葉周辺部の，特にグリンソン氏鞘に隣接する実質細胞にはそのポ親和性の明かに低下せるものが少数ではあるが出現している．ポ親和性物質のびまん化した細胞の認められることは申すまでもない．なほ，星状細胞の増加も認められる．

d)　7日後

7日後にはポ親和性の低下した実質細胞はも早認められないが，ポ親和性物質のびまん化した細胞はいぜんとして認められる．

e)　14日後

ポ親和性の低下した実質細胞は全く認められず，ポ親和性物質のびまん化した細胞さえ殆ど見当らぬ位である．しかしながら星状細胞の増加は認められる．即ち，この時期には殆ど正常に復しているものと考えられる．

以上の所見を総括するに，100r 照射後には3時間後から小葉周辺部実質細胞の障害が認められるが，その程度はきわめてかるく，最も著しく変化のみられる3日後に於いてさえポ親和性低下が周辺部にわずか乍ら認められるのみで，その後は速かに恢復に向い，14日後には殆ど正常に復することが明かにされた．

**第3章　小　括**

天竺鼠に1000r，400r，100r 夫々全身照射を行い，3時間後，24時間後，3日後，7日後，14日後に肝ポ親和性を検査した．

その結果を表示すれば表一の如くなる．

即ち，肝実質細胞のポ親和性低下は，1000r 全身照射群に於いては3時間後の早朝より小葉周辺部の実質細胞に認められ，以後急速にその度を増強し，7日後には小葉周辺部全域の実質細胞がポ親和性を失い，14日後には小葉中心部の実質細胞もポ親和性を失って，殆ど全葉の実質細胞がポ親和性を消失している．

表1　X線全身照射の肝ポ親和性

| | ポ親和性物質びまん化実質細胞 | | | ポ親和性低下実質細胞 | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1000r | 400r | 100r | 1000r | 400r | 100r |
| 3時間後 | ＋ | ＋ | ± | ＋ | － | － |
| 24時間後 | ＋ | ＋ | ＋ | ＋＋ | ± | － |
| 3日後 | ＋ | ＋ | ＋ | ＋＋＋ | ＋＋ | ＋ |
| 7日後 | ＋ | ＋ | ＋ | ＋＋＋＋ | ＋ | － |
| 14日後 | | ± | － | ＋＋＋＋ | － | － |

400r 全身照射群に於いては，実質細胞の障害は3時間後から小葉周辺部にポ親和性物質のびまん化として現われるが障害の程度はかるく，実質細胞のポ親和性の低下は，24時間後から現われ始め，3日後には著明となるが，その後は回復に向うのが認められる．

100r 全身照射に於いては，小葉周辺部実質細胞の障害は3時間後から軽度ながら認められはじめる．しかしきはめて軽度であつて，最も障害の著しい3日後に於いてさえポ親和性の低下した実質細胞がグリソン氏鞘に隣接してわずかに認められるにすぎない．その後は回復に向い，14日後には殆ど正常に復する．

胆管上皮細胞や間質細胞には障害は全く認められなかつた．唯小量照射後障害の回復に向う時期に星状細胞の増加が認められたことは注目すべきことである．尚，100r 3日後に認められたごとく，ポ親和性の低下は先づ小葉周辺部のグリソン氏鞘に隣接した細胞から始つていることは興味ある事実と考える．

**第4章　X線肝部照射及びX線肝遮蔽全身照射の肝ポ親和性に及ぼす影響**

第一節　実験材料及び実験方法

1.　実験材料

新鮮な野菜及び豆腐滓で飼育し，正常な体重増加を示している体重 500g 前後の正常天竺鼠を実験に供した．肝部照射は夫々 500r 3匹，1000r 3匹について，肝遮蔽全身照射は 500r 3匹について，何れも照射3日後に頚動脈切断により失血致死させ，直ちに開腹，肝右葉の一部を剔出，10

%ホルマリン水に24時間以上固定したものを検査材料とした.

2.　照射方法

動物を背位に固定し，肝部照射にあつては，頭側では劍状突起より2cm頭側で正中線に垂直な線，尾側では季肋下縁で正中線に垂直な線，この両平行線にはさまれた以外の全動物体を厚さ5mmの鉛板で蔽い照射した．肝遮蔽全身照射にあつては，上記両平行線にはさまれた部分のみを厚さ5mmの鉛板で蔽い照射した．

照射条件は第3章に記載したものと同じである．

3.　ポ親和性検査

第2章記載のものと同じである．

第二節　実験結果

1.　500r 肝部照射3日後

写眞15，16にみられるごとく，ポ親和性の低下した実質細胞はみとめられない．正常の顆粒状構造を失い，ポ親和性物質がびまん化した実質細胞は主として小葉周辺部に認められる．尚場所により多少の差はあるが，星状細胞の増加も主として小葉周辺部に認められる．即ち，この場合の変化は 100r全身照射3日後間よりも更に軽度で 100r 24時間後に相当しているものと考えられる．

2.　1000r 肝部照射3日後

写眞17，18にみられる如く，ポ親和性の低下した実質細胞は小葉周辺部に少数，2～3個の群として島状に認められる．ポ親和性物質のびまん化した実質細胞も周辺部に少数認められる．尚，星状細胞の増加も認められる．即ち，この場合の変化は 100r 全身照射3日後のものに相当しているものと考えられる．

3.　500r 肝遮蔽全身照射3日後

写眞19にみられるごとく，ポ親和性の低下した実質細胞は小葉周辺部に多数，数個～数十個の集団をなして認められる．ポ親和物質のびまん均等化した実質細胞も周辺部に多数認められる．尚，星状細胞の増加も認められる．即ち，この場合の変化は，400r 全身照射3日後のものに相当しているものと考えられる．

第三節　小括

肝部照射及び肝遮蔽全身照射のポ親和性に及ぼす影響を表示すれば表2の如くなる．

即ち，肝部照射では，500r 照射後3日のものは全身照射 100r 3日後よりもかるく，その24時間後に相当し，1000r 照射後3日のものは，100r 3日後に相当している．照射部の容積から云えば略と1/5以上であるにかゝわらず障害は線量1/5よりはるかに少い．だから少くとも肝等重要臓器が照射された結果，又肝が照射されたゝめの直接の結果だけで，前章に述べた所見を解釈することはできないことは明らかである．肝遮蔽全身照射では，500r で恰も全身照射 400r の同時期のものに相当した所見が認められる．即ち，肝を遮蔽しておいてもX線による肝の変化は変らないことが分る．

表2　肝照射及び肝蔽遮全身照射の肝ポ親和性

| | | ポ親和性痛質びまん化実質細胞 | ポ親和性低下実質細胞 |
|---|---|---|---|
| 肝部照射 | 500r | ＋ | － |
| | 1000r | ＋ | ＋ |
| 肝遮蔽全身照射 | 500r | － | ＋＋ |

## 第5章　考　案

以上の実験成績より明らかなごとく，従来の組織学的検査では変化の認められない様な少量のX線照射によつても，肝に明かな障害の認められることが確認された．しからば，組織学的検査より敏感であるとされている肝機能検査法によるならば，少量照射時早期に起る変化は捕捉し得るであろうか，文献について検討してみる．宇田[21]は家兎を用い，1200r のX線全身照射及び同線量の肝部照射を行い，数種の検査法の組合せにより，肝機能の変化を検討している．血清高田反応，ウエルトマン氏反応，血清コバルト反応，チモール混濁試験によりみとめられる蛋白代謝機能障害は，全身照射例では照射後2週間前後から認められ，肝部照射例に於いては全身照射例よりも僅かに障害度が低い．馬尿酸合成試験による解毒機能検査では，全身照射例に於いて2日後より障害が認めら

写真1
正常× 100

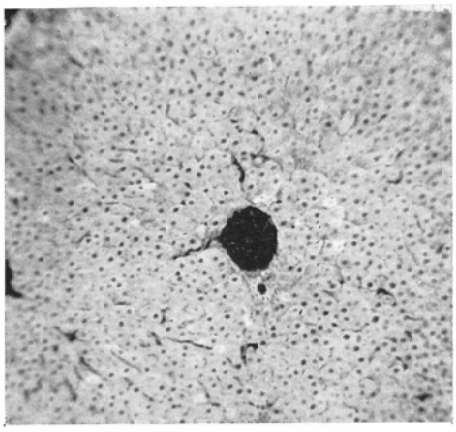


写真2
正常× 400

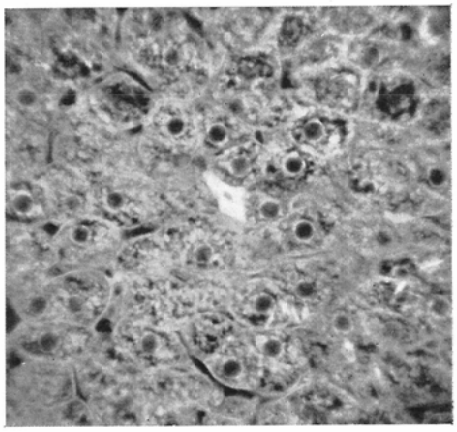


写真3
1000r 全身照射 3時間後 × 100

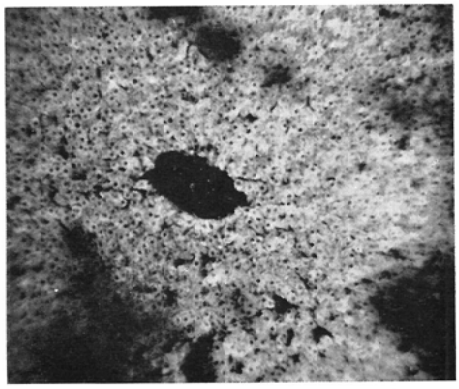


写真4
1000r 全身照射 3時間後 × 400

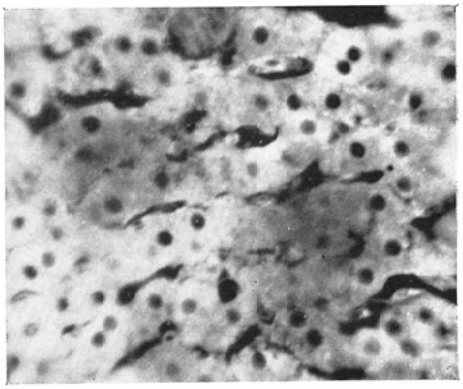


写真5
1000r 全身照射 24時間後 × 100

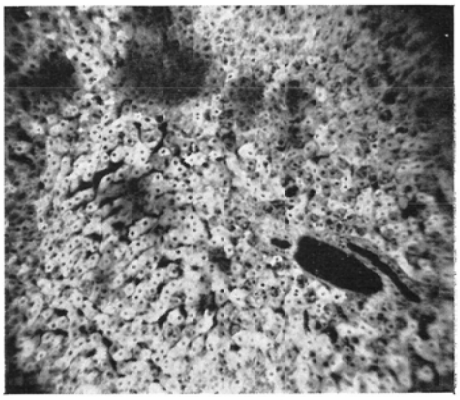


写真6
1000r 全身照射 24時間後 × 400

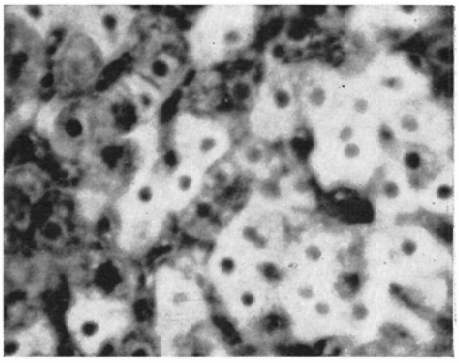


写真7
1000r 全身照射　3日後　× 100

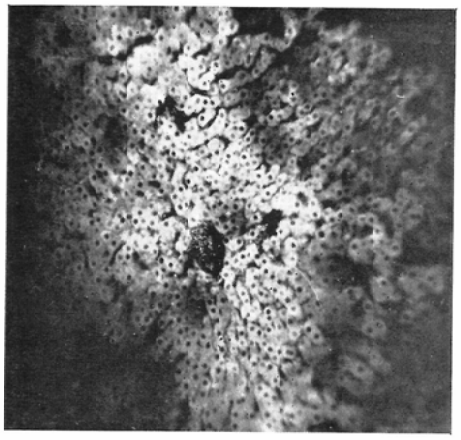


写真8
1000r 全身照射　3日後　× 400

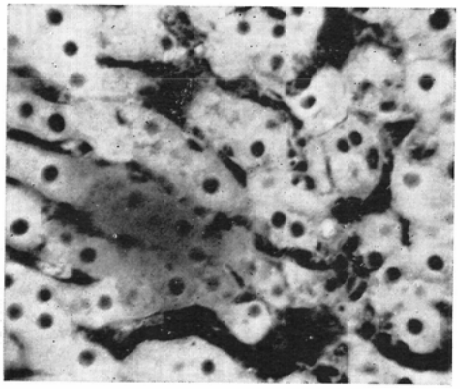


写真9
1000r 全身照射　7日後　× 100

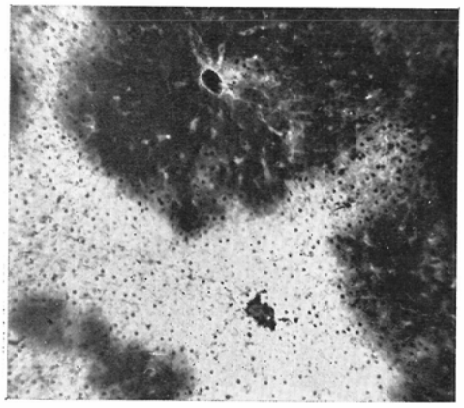


写真10
1000r 全身照射　14日後　× 100

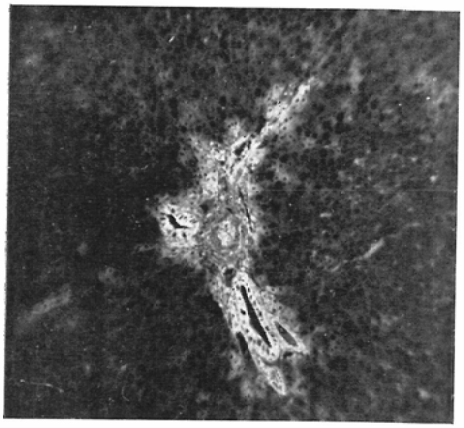


写真11
400r 全身照射　3日後　× 100

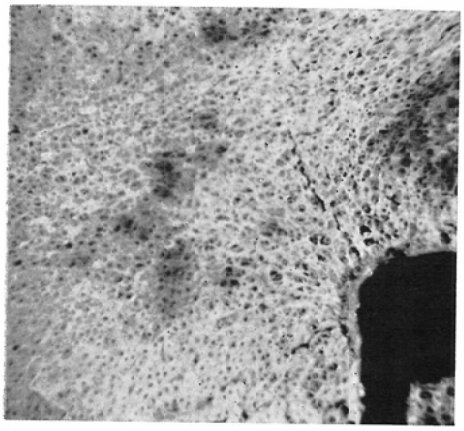


写真12
400r 全身照射　3日後　× 400

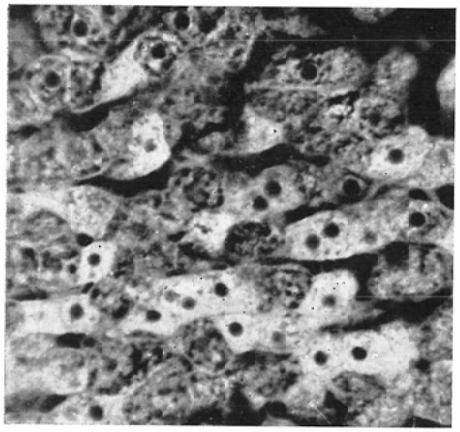


写真13
100r 全身照射 3日後 × 100

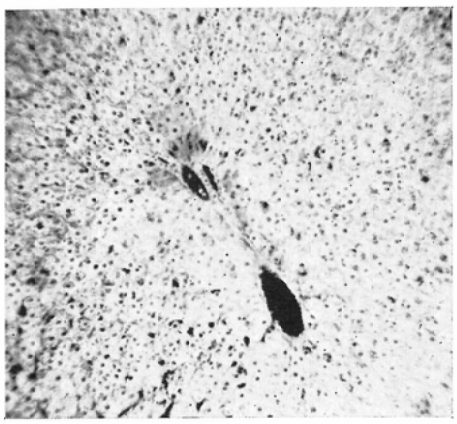


写真14
100r 全身照射後 3日後 × 400

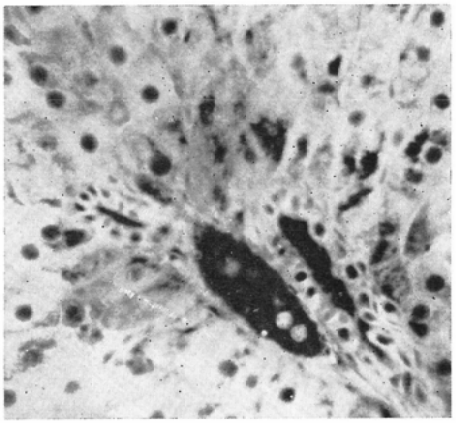


写真15
500r 肝部照射 3日後 × 100

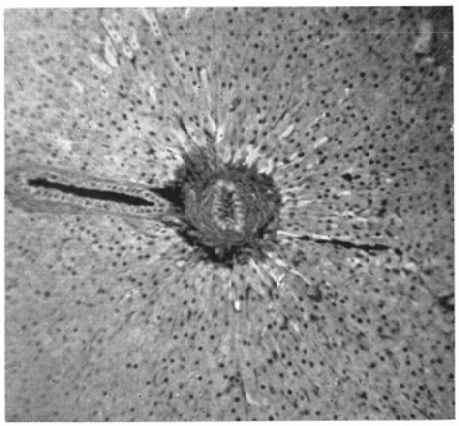


写真16
500r 肝部照射 3日後 × 400

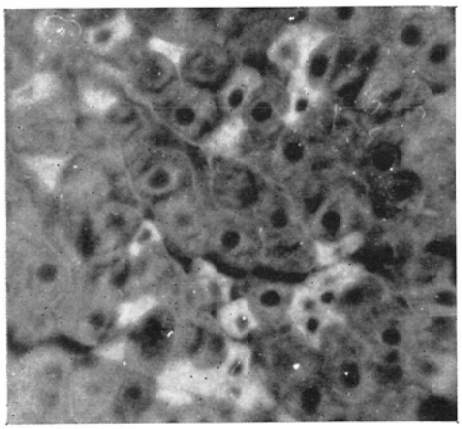


写真17
1000r 肝部照射 3日後 × 100

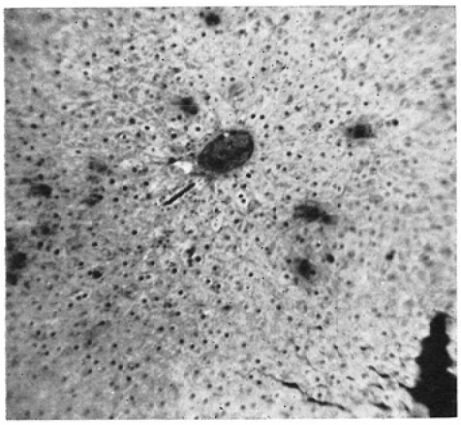


写真18
1000r 肝部照射 3日後 × 400

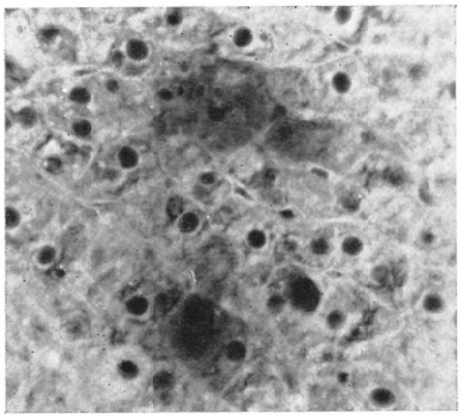
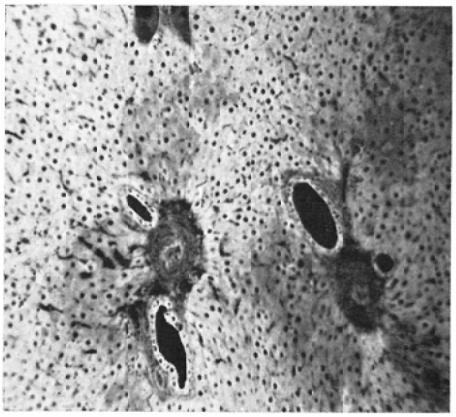


写真19
500r 肝部遮蔽全身照射　3日後　× 100



れ，肝部照射例に於いては全身照射例と比べ著しい相違が認められていない．ブロムサルファレイン負荷試験による排泄機能検査では，全身照射例に於いて3日後からきわめて軽度の障害を認めるのみで，肝部照射例では障害がみとめられていない．Muntz[22] は犬の血漿蛋白像を電気泳動法を用いて観察し，照射後第一週後以内には著しい変化は認められず，第二週後はじめて著しいアルブミンの減少がみられ，死の数日前に著しいαグロブリンの増加が急激に起つたと述べている．アミノ酸代謝に関しては水野[23]のペーパークロマトグラフィー法による詳細な実験がある．家兎に全身照射を行つた場合，600r 以下では尿中アミノ酸，肝内遊離アミノ酸は呈色斑の数よりもその濃度を増強し，1000r 以上では呈色斑の数及び濃度の著明な増強がみとめられている．肝部照射では，3000r，5000r 照射後尿中アミノ酸はわずかに増加し，肝内遊離アミノ酸は有意の変動を示していない．

コリンエステラーゼに及ぼす影響に関しては五味[24]の報告があるが，家兎血清コリンエステラーゼの減少には大線量の照射を要し，廿日鼠の肝コリンエステラーゼは 600r 全身照射48時間後に有意の減少を認めている．アルカリ性フォスファターゼも肝機能検査の一つに数えられるが，宇都宮[25]の家兎を用いての実験によれば，30r ～ 800r の全身照射を行つた場合．50r 以上で最初の3日間に変動がみられ，最初減少し次いで増加がみられるが，これは白血球数と逆比例し，怖らく白血球ほうかいにより増加するものであろうと推論している．アルカリ性フォスファターゼの測定は閉塞性黄疸の場合に有意義であるから，上記所見は肝機能とは直接的の関係はないものと思われる．以上の他にも肝機能に及ぼす放射線の影響に関しては多数の報告がみられるが，採用された検査法の種類により障害の出現に遅速があり，成績も必ずしも一定しない．これは肝機能の多様性にかんがみ当然のことである．

以上X線照射の肝機能に及ぼす影響に関する報告を通覧するに，最も鋭敏と考えられるものによつてさえ，著者の行つた如き少量照射で而も3時間後と云つた早期から変化のみとめられたものには接しない．

即ち，ポ親和性を目安として検査するならば，従来の組織学的方法ではもとより，機能検査によつても認知出来ない様な，きわめて軽微な変化が，X線照射後の肝に，顕微鏡下に如実に認められることが明らかにされた．ポ親和性による検査法が，軽微な変化の捕捉にきわめてすぐれていると神前らが主張しているところをうらがきすると共に，X線照射によつて，比較的抵抗性を有するとされている肝さえ，相当早期から著しい変化のみとめられることに関し注意を喚起するものである．

又この成績は杉原[26]がX線照射により，肝，脾，副腎金属ポの早期より著明な減少を認めていることゝよく一致し，著者等[15]がX線治療患者に於いて，治療量のX線照射により，尿中ポ及び金属ポが照射後著明に増加し，24時間後には照射前値に復する傾向をみとめたことをきわめて明快に解釈する根拠を与えるものである．ポ親和性の検査は，ミトコンドリアにあつて，呼吸酵素群の活性簇を結びつけているスフィンゴミエリンの状態を観察するものである[17)27)28)29]．即ち，呼吸酵素群の在り方の基礎となる物質の分布を観察しているものである．呼吸が諸種細胞の機能発揮に於いて，根本的のものであることは多言を要しない．

従つてポ親和性検査法によつて，比較的鋭敏とされている従来の諸機能検査法によるよりもはるかに早くから変化の捕捉できたことは当然の結果といわねばならぬ．重ねていう，ミトコンドリアにあるポ親和性物質の変化が起り，次いで呼吸酵素群の変化を経て，後，始めて諸機能の変化が現れるのである．

それならば，細胞呼吸に関し，又，ミトコンドリアに関し諸家の検索の結果は如何であろうか．Sullivan 等[30]は大黒鼠で 400r の全身照射後，脾及び胸腺の $Qo_2$ は48時間後にはほゞ50%に低下するが，14日後には正常に復するのをみとめている．又，Aschwell 等[31]は，X線照射廿日鼠の脾は高エネルギー燐酸塩を合成する能力が低下することをみとめ，Thomson 等[32]も，全身照射後大黒鼠の胸腺の無機燐酸塩摂取が低下することを報告している．Bekkum 等[33][34]は大黒鼠の脾ミトコンドリアの Oxidative Phosphorylation に及ぼすX線全身照射の影響について実験を行い，照射後きわめて早期に，核がまだ障害されない時期に，ミトコンドリアに於ける生化学的過程が障害され，これにチトクローム系が関与すると述べている．Bekkum はその報告[34]の中で，細胞核の中の合成過程は，細胞質内で起るエネルギー発生過程に依存するものであり，放射線により起る核の変化は，核外に於ける生化学的過程の障害によつて起るものであろうと述べていることは注目に値する．又，Mac Cardle 等[35]の報告によれば，廿日鼠に 500r，900r，1200r の全身照射を行うに，照射6～8時間後に肝実質細胞のミトコンドリアが断裂し，球状化し，48～96時間後には減少する．かゝる変化は肝小葉中間部及び周辺部に著明にみとめられている．

即ち，これら呼吸，乃至，ミトコンドリアに於ける変化は肝機能検査によりみとめられるものよりも時期的に早くからみとめられている．敍上の推測のごとくであるが，個々について詳しくみるに，変化出現の時期に於いては著者のものと，やゝ近いが，尚，著者のものが，更に軽微の変化を捕捉していることが分つた．

尚，著者の成績では，100r，400r 照射では肝に於ける変化は多少とも，可逆的である．ことに 100r では14日後には殆ど正常に復している．著者等の使つた方法がきわめて鋭敏なものであることを強調し得る事実であるが，X線による障害の中にはこの様に組織学的にはもとより，機能検査でも発見不能であつても，即ち，軽微かつ一過性であつても，方法を敏感にすれば検出しうる如き障害もあることは，X線障害を云々する場合大に注意せねばならぬことを痛感させるものである．

さて，X線による障害はいかなる過程を経て現われるものであろうか．ミトコンドリアのスフィンゴミエリンに変化がおこることは，すでに論述したごとくである．ポ親和性物質が正常細胞では秩序正しく顆粒状に分布していたものが，障害され始めると，その秩序正しい配列を失い，細胞質内にびまん化し，次いで一時一ケ所に集り，この時期にはポ親和性物質は，一時増加したかのごとくみえるが，まもなく減少しはじめ，遂には消失するに到る．減少及び消失に伴い，脂肪酸次いで中性脂肪が滴状となつて出現するのがみとめられる．即ち，ポ親和性物質スフィンゴミエリンは先づミトコンドリアの変化に関連しその秩序ある配列を失い，次いでコリン，燐酸，又スフィンゴシンを離し，脂肪酸となり，中性脂肪にも変化する．この様な脂質の変化が，細胞機能のきそである呼吸酵素に於ける変化の原因となるものと考えられる．ところで脂質或は燐脂質についての従来の研究は如何であろうか．Cornatzer 等[36]は大黒鼠にX線全身照射を行い，肝切片の燐脂質分子への $P^{32}$ 摂取に著変をみとめず，Hevesy[37]は肝燐脂質の代謝が減退すると報告している．大塚[38]は血中及び肝のコレステリン，コレステリンエステル，総脂肪酸に及ぼすX線照射の影響に関し詳細な実験を行い，比較大線量の照射により変動をみとめている．以上のごとく，燐脂質代謝に及ぼすX線照射の影響に関しては報告も少く，未だ一

定の結論に到つていない．唯，Mac Cardle が放射線障害を解明するには燐脂質に及ぼす放射線の影響を知ることが重要な攻撃点となると述べていることは，著者の成績からみて注目に値する意見である．

次に，X線による肝障害はどの部分のどの細胞胞に始まるのであろうか．従来の方法では軽微な変化は捕捉しえないためこの点に関しては全く知見を缺いていた．著者はこれに関しきわめて明快な所見をえた．本研究の意義の一つもこゝにある．

即ち，X線照射によるポ親和性の変化は肝実質細胞にのみ認められ，しかもそれは小葉周辺部の，殊にグリソン氏鞘に近接した肝実質細胞から始まることが確認された．

神前等の肝毒投与実験[20]では実質毒である四塩化炭素投与の場合には小葉中心部の実質細胞が障害され，間質毒である蟻酸アリルの投与では小葉周辺部の星状細胞がまづ障害され，次いで2次的に小葉周辺部の実質細胞が障害される．実質毒であると共に間質毒であるパラニトロオルトゝルイヂンの投与では，主として小葉周辺部の星状細胞と実質細胞が同時に障害されている．X線照射によるポ親和性低下は上記3型の何れとも異り，星状細胞乃至間質細胞は障害されず，実質細胞のみ周辺部より障害される．周辺部より始まることによりすれば，実質毒でなく間質毒の関与があるらしくもみえるが間質細胞は障害されていない．特異の障害型式である．この様なことはX線障害の解明に重要な拠点を提供するものであると考える．

こゝに大桑等[39]は，クロトン油皮フ炎時に，小葉周辺部実質細胞のポ親和性の一過性な低下をみとめている．X線照射の場合ときわめてよく似た所見である．これを採用すれば，X線照射による肝障害は，クロトン油皮フ炎時肝障害と類似の機構で生起するものではなかろうかと推測される．換言すれば，X線による肝障害は，肝がX線に照射された直接の影響よりもむしろ皮フ照射の2次的の結果ではなかろうかと示唆される．そこでこの想定を判断する実験的根拠をえるため肝部照射及び肝遮蔽照射を行つた．

その結果は，肝を遮蔽して他の全身を照射すれば，肝を遮蔽しないものと略ゝ同様の障害がみとめられるが，肝部のみを照射してもその変化はきわめて，軽微であることが分つた．即ち，以上の想定を裏書するもので，X線全身照射による肝障害は，肝実質細胞乃至肝がX線により照射されたゝめの直接的な影響によるよりも，X線により皮フ等が照射されたことによる間接的な影響の方が与つて力あることが結論される．

## 第6章　総　括

天竺鼠にX線照射を行い，ポ親和性を目安として肝における変化を検査し，次の如き結果を得た．

1）1000r 全身照射群においては，照射3時間後より小葉周辺部の実質細胞が明らかな障害を受け，時間の経過と共に次第に範囲を広め，ついには小葉全体に障害が及ぶ．

2）400r 全身照射群においては，3時間後より小葉周辺部の実質細胞に障害が現われ，時間の経過と共に程度を増強するが，3日後を最高とし，その後は回復に向い，14日後にはポ親和性の低下した部分を認めなくなる．

3）100r 全身照射群においては，3時間後より小葉周辺部の実質細胞に障害が認められるが，その程度は極めて軽く，最も著しく変化の現われる3日後においてさえ，ポ親和性の低下は小葉周辺部に僅かに認められるのみで，その後は速かに回復に向い14日後には殆んど正常に復する．

4）間質細胞，胆管上皮細胞には障害を認めない．唯，実質細胞の回復に向う時期に星状細胞の増加が見られるのみである．

5）肝実質細胞における変化はポ親和性物質，スフィンゴミエリンのびまん化，次いでその消失として認められ，その消失に伴つて脂肪酸，中性脂肪の出現が認められる．

6）500r 肝部照射後3日では，100r 全身照射の24時間後に相当すると思われる変化が認められる．

1000r 肝部照射3日後では，100r 全身照射の

3日後に相当すると思われる変化を認めた.

7) 500r 肝部遮蔽全身照射3日後では, 400r 全身照射3日後に相当すると思われる変化を認めた.

## 結 論

従来, 肝に障害を来すと考えられなかつた少量のX線照射により, 照射後3時間といつた極めて早期から小葉周辺部の実質細胞に障害の認められることが, ポルフィリン親和性を目安として確認された. しかも, かような実質細胞の障害は, 肝照射の直接の影響よりも, 皮膚等照射による間接的な影響によるものと考えられる.

擱筆に臨み, 本学神前武和教授, 京都大学福田正教授並びに本学田口光雄教授の御懇篤なる御指導, 御校閲の労に心からの感謝を捧げる.

尚, 本論文の要旨は第15回(昭和31年4月)及び第17回(昭和33年4月)日本医学放射線学会総会席上に於て発表した.

## 文 献

1) Seldin, M.: Fortshr. Gebiete Röntgenslrahlen 1904, 7—322. — 2) Rhoades, R.P.: National Nuclear Energy Series, Div. IV. Vol. 221, Chap. 11, 1948, Cited in Radiation Biology 1954. Mc Graw-Hill Book Company. — 3) Pohle, E. A., Bunting, C.H.: Acta Radiol. 1932. 13—7. — 4) 早川勝己：日医放会誌掲載予定. — 5) 都築正男：日外会誌, 1929, 27—117. — 6) 宇田豊：日医放会誌, 1953, 13—57. — 7) Irving, M.A.: Radiology, 1951, 57—561. — 8) Bloom, W.: Histopathology of Irradiation. Mc Graw-Hill Book Co., New York, Toronto, London — 9) Lüdin, M.: Strahlenth., 1925, 19—138. — 10) Ellinger, M.: Radiology, 1951, 56—234. — 11) 梶原一雄：日レ学雑誌, 1932, 10—471. —12) 森本義樹：日医放会誌, 1958, 18—882. —13) 山本達夫：日医放会誌, 1957, 17—793. — 14) Hollaender, A.: Radiation Biology, 1954, Mc Graw-HillhBook Company INC. —15) 川出真坂, 長瀬克次, 中沢和夫：三重医学, 1958, 2巻4号掲載予定. —16) 神前武和, 池田忠夫, 坂敏子：Mie Med. J., 1954, 4—77. —17) 神前武和, 池田忠夫, 高塚美和, 坂敏子：Mie med. J., 1954, 4—77. —18) 神前武和, 池田忠夫, 小谷宣丸, 中川信哉, 坂敏子: Mie Med. J., 1957. 7—323. — 19) 神前武和：日本臨床, 1958, 16—157. — 20) 神前武和, 池田忠夫, 野田泰道：Mie Med. J., 1954, 4—65. — 21) 宇田豊：日医放会誌, 1953, 13—246. — 22) Muntz, J.A., Barron, E.S.G., Prosser, C.L.: Arch Biol, 1949, 23—434. — 23) 水野晁治：日医放会誌, 1957, 17—701. — 24) 五味誠：日医放会誌, 1955, 15—17. — 25) 宇都宮大典：日医放会誌, 1956, 16—917. — 26) 杉原隆夫：第15回日本医学放射線学会報告. — 27) 神前武和, 坂敏子：Mie Med. J., 1956, 6—55. — 28) 神前武和, 坂敏子: Mie Med. J., 1955, 5—25. — 29) 神前武和, 池田忠夫, 小谷宣丸, 中川信哉, 坂敏子：Mie Med. J., 1957, 7—313. — 30) Sullivan, M.F., Dubois, K.N.: Radiation Research, 1955, 3—202. — 31) Aschwell, J., Hickmann, V.J.: Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1952, 80—407. — 32) Thomson, J.F.: Proc. Soc. exp Biol. Med., 1952, 80, —268. — 33) Bekkum, D.W., Jongepier, H.J., Nieuwerkerk, H.T.M, Cohen, J.A.: Brit. J. Radiol., 1954, 27—127. — 34) Bekkum, D.W.: Ionizing Radiations and Cell Metabolism J & A Churchil LTD, London, 1956. — 35) Mac Cardle, R. C., Congdon, C.C.: Am. J. Path. 1955, 31—725. — 36) Cornatzer, W.E., Davinson, J.P., Engelstad, O.D., Scmonson, C.: Radiation Research: 1954, 1—546. — 37) Hevesy, G.: Nature, 1946, 158—268. — 38) 大家康三郎：日医放会誌, 1957, 17—799. — 39) 大桑裕, 大柳裕：未発表.

# Effect of X-Ray Irradiation upon the Affinity of Liver Tissue for Protoporphyrin III

By

Masaka Kawade

Departmeut of Radiology, Mie Prefectural University School of Medicine

(Director: Prof. M. Taguchi)

Department of Biochemistry, Mie Prefectural University School of Medicine

(Director: Prof. T. Kôsaki)

Changes in the affinity of guenea pigs'liver for protoporphirin III by the irradiation with X-rays was observed and following results were obtained.

1. Whole body X-irradiation with dosages of 100 r, 400 r and 1000 r caused the decrease in the affinity of liver parenchymal cells as earlg as 3 hours after the irradiation and this change was reversible in case of 100 r and 4oo r irradiation. In stellate cells and the other mesenchymal cells the decrease in the affinity for porphyrin could not be observed.

2. The decrease in the affinity for porphyrin was marked in the perilobular parenchymal cells especialy those being close to Glisson's capsule.

3. The injury of liver parenchymal cells by X-irradiation would not be due to the direct effect of irradiation on liver, but to the indirect one caused by the injury of tissues other than liver presumably the skin.