



Title	消化管機能に及ぼす放射線の影響 第2報 消化管障害の動物差の原因に関する比較生理学的検討
Author(s)	松岡, 理; 土屋, 武彦; 江藤, 秀雄
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1964, 24(7), p. 910-915
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18189
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

消化管機能に及ぼす放射線の影響

第2報 消化管障害の動物差の原因に関する 比較生理学的検討

放射線医学総合研究所障害基礎研究部

松 岡 理 土 屋 武 彦 江 藤 秀 雄

(昭和39年7月18日受付)

Radiation Effect on Intestinal Function

II. Comparative Study of Species Difference in Radiation Effect on Intestine

By

Osamu Matsuoka, Takehiko Tsuchiya and Hideo Eto

Division of Radiation Hazards, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

There are remarkable differences in the intestinal effect of radiation among species. Four species of experimental animals, mouse, rat, guinea-pig and rabbit were employed for comparative study.

Two types of purgatives of different action mechanism such as anti-cholinesterase drug and $MgSO_4$ were given to these species. Anti-ChE drug, Fisostigmine methyl sulfate did not produce diarrhea in mouse, rat and guinea-pig but did in rabbit. $MgSO_4$ produced diarrhea in mouse and rat, but not in guinea-pig and rabbit. As the radiation induces diarrhea in the animals which are susceptible to its induction by $MgSO_4$ but not by anti-ChE drug, it is suggested that there is a close relationship between water absorption mechanism from intestine and the radiation induction of diarrhea.

Intestinal length of five strains of mouse, and rat, guineapig and rabbit were measured in three intestinal components, i.e. small intestine, caecum and large intestine. The proportion of these components were calculated in each strain and species.

There was no strain difference in mice, but there was remarkable difference among species. The order in the proportional length of caecum in these species agreed with that of their radiotolerance in intestine. It was suggested that species which have large caecum are radioresistant against intestinal damage.

In order to establish this hypothesis, experimental caecumtomy of rabbit intestine was tried. Four whole-caecumtomized, and one appendectomized rabbit were exposed to 1500 r of X-ray by abdominal region. Caecumtomized animals induced heavy diarrhea several days after irradiation resulting in intestinal death in 4-11 days, but appendectomized one did not induced diarrhea and survived 21 days.

It is concluded that the morphological characters of intestine play a modifying role in the development of intestinal damage caused by radiation.

I 緒 論

筆者等は前報¹⁾において家兎の消化管に対する放射線の影響を腹窓法により検討し、ウサギの消化管はマウス、ラットなどに較べて放射線に対し著しく抵抗性を有し、いわゆる“Intestinal Death”のおこらないことを明かにした。さらに消化管のセロトニンの放射線に対する影響に関連する研究²⁾において、マウス、ラット、モルモット、ウサギの4種の実験動物について比較検討した結果、消化管に対する放射線の影響が動物の種類によつて著しく異り、放射線感受性の高い方から、ラット、マウス、モルモット、ウサギの順序であることもあきらかにした。

これらの諸事実にもとずき筆者等は、消化管の放射線感受性における動物差の原因について種々の角度から検討し、動物差発現の機構の解明を通じて逆に放射線の消化管等に対する影響の機構を追求しようと試みた。

かつて Conard はそのすぐれた綜説³⁾において、消化管障害における動物差の問題に関してふれ、これはおそらく消化管の形態学的な相異に関連があるということを示唆した。しかし、その後報告された多くの研究も、そのほとんどが放射線感受性の高いラット、マウスに限られ、通常の消化管生理の研究に用いられるモルモット、ウサギは放射線の影響の研究には用いられていない。

本論文においては上記4種の実験動物について、すでに確かめられている消化管の放射線感受性の指標の一つである下痢という現象に注目して、作用機序の異なる二つの下剤に対する反応性の相違について検討し、その結果から予想された消化管の形態学的な相異との関連について研究を行った。なおこれら諸結果の実験的証明の一助としての盲腸摘出家兎のX線照射実験についても報告する。

II 実験動物

実験動物としては、いずれも当研究所において保有する stock colony から random mate したものであつて、マウスは dd/Y, RF, CBA, NH, CF#1 の5種の strain (体重25~33gのもの)、

ラットは wistar (体重 250~280g), モルモットはハートレー種 (体重 385~465g), ウサギは白色在来種 (体重 2.5~3.0kg) を用いた。

III 実験方法および実験結果

実験1. 抗コリンエステラーゼ剤に対する反応の比較

放射線による下痢の誘発の原因の一つとして Conard⁴⁾によつてコリンエステラーゼ活性の抑制が唱えられているので、抗コリンエステラーゼであるワグスチグミン(メチル硫酸ワグスチグミン)の皮下注射による4種の動物の消化管の反応をしらべた結果、a) ウサギでは0.05mg/kg以上の投与で下痢を起すが、b) モルモット、ラット、マウスではテストした0.05mg/kg, 0.01mg/kg, 0.15mg/kg, 0.20mg/kg, 0.25mg/kgの投与のいずれでも下痢を起さず、モルモットでは0.15mg/kg以上ではげしい痙攣を起して死亡し、またラット、マウスでも0.20mg/kg以上では痙攣を起した。以上の結果から、ヒトでは消化管の蠕動亢進の目的で用いられる抗コリンエステラーゼ剤は、放射線の下痢を起さないウサギに対しては有効ではあるが、モルモット、ラット、マウスでは逆に全く無効であることがわかつた。

実験2. 塩類下剤に対する反応の比較

上記実験の結果から消化管の運動亢進に由来する下痢という点では、放射線で誘発される場合とは、その反応の動物差の傾向が一致しないことがわかつたので、更に別の角度から検討する目的で、結果的には下痢という同一の現象をひき起す塩類下剤をとりあげ、5%および10%の $Mg SO_4$ を飲料水の代りに自由摂取させる方法を試みた。 $Mg SO_4$ 溶液は軽度の苦味を有するが、実験動物は水道水と比較して変りないというよりも、むしろより多くの量を摂取した。

この結果、a) マウス、ラットでは投与後1~2日で激しい下痢を起すことがわかつたが、b) モルモット、ウサギでは全く下痢を起さず、モルモットは10%溶液を5日、ウサギでは10%溶液を1週間与えても全然変化は認められなかつた。この観察によつて、消化管の水分の吸収という点で

Table 1. Incidence of Diarrhea in Natural and Experimental Condition

Condition	Rat	Mouse	Guinea-Pig	Rabbit
"Intestinal Death"	+	+	±	—
Irradiation	+	+	±	—
Bad Feeding	+	+	+	+
Pathogen	+	+	+	+
Anti-Ch. E. Drug	—	—	—	+
MgSO ₄	+	+	—	—

は、ウサギ、モルモットは、ヒトとは著しく異つた能力を有し、マウスやラットの方が、よりヒトに近いことがわかつた。

実験1, 2の結果、ならびに筆者等の確かめたこれら4種の動物についての種々の要因による下痢の発現の有無を総括し、Table 1に示す。

この表から放射線により誘発される下痢は、塩類下剤により誘発されるものとはほぼ同じ動物差の傾向を有することが知られる。

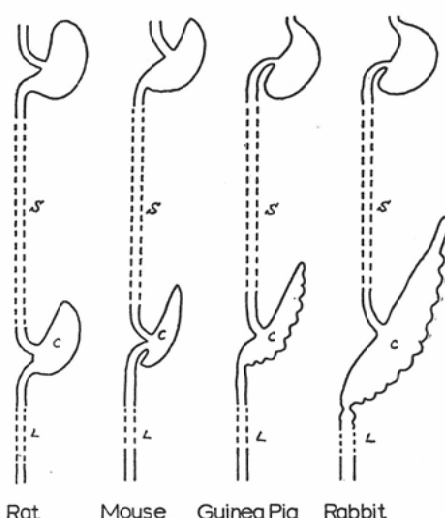
実験3. 消化管各部の長さの計測および比較

実験2の結果より消化管からの水分吸収には動物差があり、この傾向が消化管の放射線感受性の動物差の傾向と並行する事実が知られたので、これらの4種の実験動物について消化管各部の長さを計測、比較した。

消化管の計測は、マウス、ラット、モルモットについては10%ホルマリン固定後に、ウサギは摘出直後そのまゝの状態で行つた。Fig. 1に示す如く全消化管を上部より小腸、盲腸、大腸の三部に分けて計測し、その結果をそれぞれ全腸管の長さに対する比率で表わした。

消化管の絶対的な長さには相当の個体差があつ

Fig. 1. Comparison of Intestinal Tract



たが、その比率は動物により殆んど一定で、バラツキは少なかつた。

(a) マウスの5種の strain (dd/Y, RF, CB, A, NH, CF#1) について、これらの消化管の各部の全腸管に対する比率を求めた結果を Table 2に示す。

これらのマウスの strain の間では、LD₅₀線量を指標とした放射線感受性という点で若干の相異があることが知られているが⁵⁾ 消化管の長さの比率に関しては有意の差が認められなかつた。

(b) マウスと他の3種の動物との比較を行うために、同様の計測を行つた結果を Table 3に示す。(ただしマウスはRF系についての値)

本表より知られるように、これら4種の動物の間では消化管の各部の比率には著しい差があり、

Table 2 Comparative Length of Intestinal Components in Various Strain of Mice

Strain	No. of Animals	Small Intestine	Large Intestine	Caecum	Caecum + L.I.
		Total	Total	Total	Total
dd/Y	18	77.9±0.22	18.4±0.19	3.7±0.03	22.1±0.22
RF	20	76.9±0.36	19.6±0.22	3.5±0.07	23.1±0.22
CBA	16	77.2±0.22	18.3±0.22	3.5±0.21	21.9±0.22
NH	10	74.9±0.37	21.3±0.35	3.8±0.09	25.1±0.37
CFNo. 1	10	77.3±0.46	19.1±0.43	3.6±0.08	22.7±0.46

All values are represented as percentage ± standard error

Table 3 Species Difference in Comparative Length of Intestinal Components

Species	No. of Animals	Small Intestine	Large Intestine	Caecum	Caecum L.I.
		Total	Total	Total	Total
Rat	10	80.8 \pm 0.30	16.5 \pm 0.28	2.8 \pm 0.11	19.2 \pm 0.30
Mouse	20	76.9 \pm 0.36	19.6 \pm 0.22	3.5 \pm 0.07	23.1 \pm 0.22
Guinea-Pig	10	59.0 \pm 0.60	36.5 \pm 0.65	4.6 \pm 0.28	41.0 \pm 0.58
Rabbit	10	60.9 \pm 0.79	28.0 \pm 0.67	11.1 \pm 0.28	39.1 \pm 0.79

All values are represented as percentage \pm standard error

とくに水分吸収と深い関係があると考えられる大腸、盲腸の全体に対して占める比率は、マウス、ラットに比して、モルモット、ウサギでは大きく、とくに盲腸の比率は、ラット (2.8)、マウス (3.5)、モルモット (4.6)、ウサギ (11.1) であり、ウサギはラットの約4倍となつている。そしてこの比率の増加の順序は、筆者等の実験結果による²⁾これらの動物の消化管の放射線感受性の低くなる順序とよく一致していることがわかつた。

実験4. 盲腸摘出ウサギの照射実験

実験3の結果からウサギの消化管の放射線耐性の主たる要因が、その盲腸の大きいことにあると考えられるにいたつたので、実験的に盲腸を摘出したウサギに照射すれば放射線耐性の低下がみとめられるのではないかとこの予想のもとに本実験を行った。

盲腸摘出手術はネムブタール 25mg/kg の静脈注射による麻酔下で行い、回腸下部より結腸上部までの全盲腸を摘出し、回腸下部を結腸上部を直接噴合せしめた。ウサギの消化管においては虫垂と十二指腸、あるいは盲腸と回腸、あるいは結腸が相互に密着し、血管系が連絡しているので、摘出手術は技術的に非常に困難であつた。そのため、手術に成功し術後一週間以上観察し、その後の照射実験に耐えたものとしては4例であつた。別に一例は虫垂のみの摘出にとどめて対照例とした。

盲腸を全摘出した家兎は繊維の消化能力が低下するためか、正常でも下痢を起し易くなるが、手術後から飼料をラット用の固型飼料に交換するこ

とにより自発性の下痢の発現をおさえることが出来た。

照射には 250kVp, 25mA の X線装置を用い、管電圧 200kVp, 管電流 20mA, 附加フィルター—50mmCu + 0.5mmAl, 焦点—表面間距離 40cm, 線量率 105r/min の条件の下に腹部に 1,500r の局所照射を行つた。線量測定には、シーメンス社製 Universal Dosimeter を用い照射中の表面線量を積算し、これを照射線量とした。

盲腸を外科的に完全に摘出し、手術後食慾その他の一般状態が正常に回復してから X線照射を行い、一般症状を観察し、体重変化を記録した。照射は盲腸の全摘出のもの (4例) と、虫垂のみ摘

Table 4 Experimental Causation of "Intestinal Death" in Caecumectomized Rabbits

Rabbit No.		Oper.-Irrad. (days)	Irrad. Dose (r)	Diarrhea	Survival (days)
Whole Caecumectomy	RBM—38	34	1,500	+	10
	RBM—41	14	1,500	—	Shock
	RBM—64	9	1,500	+	4
	RBM—65	11	1,500	+	11
Appendectomy	RBM—42	14	1,500	—	21

出にとどめたもの (1例) について行つた。

結果は Table 4 に示す如くで、盲腸摘出4例のうち1例は、照射後に起つたショックのため死亡したが、他の3例ではいずれも照射後数日で激しい下痢を生じ、いわゆる "Intestinal Death"

Table 5 Comparative Radiosensitivity of Intestine among four Species

I. Mean survival time after exposure

Dose	Rat	Mouse	Guinea-Pig	Rabbit
1,500 r	3.3 d	5.0 d	8.4 d	>20
1,000 r	4.0 d	7.0 d	8.3 d	>30

II. Incidence of diarrhea & average days of its appearance

Dose	Rat	Mouse	Guinea-Pig	Rabbit
1,500 r	100% 2.0 d	100% 4.0 d	88% 6.4 d	Not observed
1,000 r	100% 3.0 d	100% 4.0 d	40% 6.5 d	Not observed

Each value showed the mean of ten animals
Data cited from "Matsuoka et al, J. Rad. Research, 3 (2) : 106, '62"

により死亡した。一方虫垂のみの摘出にとどめたものには、下痢は全く認められず21日目に死亡した。

IV 考 察

消化管の放射線感受性が動物の種によつて異なることについてはすでに筆者等の実験的に検討したところであるが、今本研究の結果と比較考察するためにそのデータの一部を引用すると Table 5 に示す如くであつて、感受性の高いものから、ラット、マウス、モルモット、ウサギの順となる。放射線の消化管に対する影響の最も典型的なあらわれであるいわゆる "Intestinal Death" については、Qustler⁵⁾ の報告以来、種々の研究によつてすでに、ヒト、イヌ、サル、ハムスター、マウス、ラットにおいては起ることが知られている⁶⁾。又、筆者等の研究によつても、ウサギでは全く起らず、モルモットでも必ずしも起るとは云い難い。Intestinal Death の主要な症状である下痢について、もしもその原因が、Conard⁵⁾ の云う放射線照射後に起る運動亢進と同じように、コリンエステラーゼの活性の低下によるものならば、抗コリンエステラーゼ剤であるフィゾスチクミンの投与によつて、放射線で下痢を起す動物は下痢を起さなければならない筈である。しかし、実験 1 の結果によれば、放射線で下痢を起さ

ないウサギがヒトと同じように蠕動亢進による下痢を起すのに反し、ラット、マウス、モルモットでは、致死量まで投与量を増しても、全く下痢は起らなかった。他方水分吸収を阻止するという全く別の機序により下痢を起させる塩類下剤である Mg SO₄ の投与では、上述の場合とは全く逆に、ラット、マウスでは容易に激しい下痢を起すが、モルモット、ウサギでは下痢は全く生じなかった。勿論フィゾスチクミンも Mg SO₄ もヒトでは共に下痢を起し得るものであるが、筆者等の実験によれば放射線による下痢は塩類下剤による下痢発現の機序の方により近いということが予想される。従つて消化管における水分の吸収が大きな因子となるものとすれば、これに関連する大腸、盲腸が当然考察の対象となるわけで、この点について比較解剖的に検討した結果はやはり予想の如く、消化管の放射線感受性の低いものほど大腸、盲腸の全長に対する比率の大きいことがわかつた。マウスの4つの strain 間では有意の差は認められなかつたが、消化管の形態学的相異は動物の食性に由来するもので、事実野性のネズミの間では食性によつて消化管の各部の比率が異なり動物性食物を多く摂取するものほど大腸、盲腸の比率の小さいことは、すでに宮尾等⁷⁾ の報告がある。この点に注目して筆者等は純肉食獣であるフェレットについても消化管の計測を試みたが、フェレットには全く盲腸を認め得ず従つて、小腸、盲腸、大腸を區別し得なかつたので計測を断念した。

これらの諸事実から盲腸の役割を重視し、実験的に盲腸を摘出したウサギにX線を照射した結果、ラットと同じように激しい下痢を起して Intestinal Death で斃れることがあきらかにされた。これらの事柄はウサギにおける消化管の放射線感受性の低さに盲腸の果す役割の大きいことを示すものであろう。ウサギの盲腸の生理学的役割に関しては、粗繊維の消化と或種のビタミン産生以外にあまりわかつていないが、家兎の虫垂が肉眼上他の部分とは全く異なることから、この部位の役割を調べる目的で、虫垂のみの摘出を試みた。

しかしその結果は非摘出の正常ウサギとほとんど差がなかった。このことはやはり盲腸の幾何学的大きさが水分吸収に大きな役割を果していることを予想させるものである。

ウサギの消化管は、ラット、マウスとは異なり放射線照射後、運動の抑制が認められることは、すでに腹窓による観察¹⁾によつて示した。また、ウサギの消化管運動の照射による影響の *in vivo* バローン法による筆者等のその後の研究²⁾によつてもウサギでは照射後には運動亢進よりも、むしろ運動抑制が起ることはあきらかである。

さらに又、照射後下痢を起しているラットを解剖してみると消化管は完全に *tonus* を失つて弾力性を欠き、腸内容の機械的な通過に対して抵抗がほとんどないことが認められた。³⁾ これらのことは、放射線による下痢が運動亢進によるものではなく、水分吸収に関連するものであることを予想させるものである。

消化管そのものの放射線感受性に関しては組織学的にはウサギの消化管でも、その損傷の度合は他の動物と大差のないことが前報でもあきらかである。従つてこの形態学的なウサギの特徴すなわち水分吸収に要する盲腸、大腸が大きいということが、消化管障害の発現という点で、現象を著しく修飾する要因となつてることが予想されるのである。

V 総括

放射線による消化管の影響に関しては、動物差が著しいことから、この動物差発現の機構について比較的検討を行つた。すなわち、マウス、ラット、モルモット、ウサギの4種の動物について、まず作用機序の異なる二つの下剤、抗コリンエステラーゼ剤および塩類下剤について実験した結果、放射線による下痢の発現形式は、抗コリンエステラーゼ剤の動物差のパターンとは全く異なり塩類下剤のそれとよく並行することがわかつた。そこ

で消化管による水分吸収機能に最も影響が大きいと考えられる消化管の形態学的な相違について検討し、消化管各部の全腸に対する相対的比率をマウス(5つの strain)、ラット、モルモット、ウサギの4種について求めた結果、水分吸収に関係のある大腸、盲腸の大きいものほど放射線耐性も高いことが知られた。このように盲腸の比率の大きさの順序が消化管感受性の順序と一致することから、実験的に盲腸を摘出すれば、放射線感受性が高まるであろうとの予想のもとに、ウサギの盲腸を全摘出して、X線照射を行つたところ、激しい下痢を起し、いわゆる“Intestinal Death”を起し得ることがわかつた。これらの結果から放射線による消化管障害の典型的症状の一つと考えられる下痢は、消化管の運動亢進よりもむしろ水分吸収の障害がその主な原因であろうということがわかつた。そして消化管の形態学的な性状が現象としての Intestinal Death に大きな修飾的な役割を演じていることがわかつた。

稿を終るに臨み、本研究を行うにあつて家兎盲腸摘出手術に関し、種々御教示頂いた東京農工大学吐山豊秋助教授に感謝いたします。また消化管の計測に関しては信州大学宮尾獄雄先生の御教示ならびに御援助頂いたことに対し深謝いたします。

本実験を行うにあつて終始御協力いただいた技術課の諸氏とくに三輪実氏、長沢文男氏に深く感謝いたします。

引用文献

- 1) 松岡, 土屋, 江藤: 日医放誌, 24, 157, 1964.
- 2) Matsuoka, O. et al.: J. Rad. Res. 3, 104, 1962.
- 3) Conard, R.A.: Rad. Res. 5, 167, 1956.
- 4) Conard, R.A.: Am. J. Physiol. 165, 375, 1952.
- 5) 早川, 村松, 山田, 土屋: 日医放誌, 24, 370, 1964.
- 6) Nickson, J. et al.: Physiological Effect of Radiation. Red. Hygiene Handbook 1959.
- 7) 宮尾: 動物学雑誌, 69, 171, 1960.
- 8) 松岡他: 未発表.
- 9) 松岡他: 未発表.