

Title	心筋細胞に及ぼすX線の影響
Author(s)	近藤, 幹夫
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1960, 20(3), p. 580-596
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20187
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

特別掲載

心筋細胞に及ぼすX線の影響

三重県立大学医学部放射線医学教室（主任 田口光雄教授）

近藤 幹 生

（昭和35年5月18日受付）

目 次

第1章 緒 言
第2章 実験材料及び術式
第1節 実験材料
第2節 心筋標本恒温槽
第3節 活動電位の誘導
第1項 電極の作製
第2項 活動電位記録装置
(a) 増巾器
(b) 刺戟装置その他
第3項 A.P. 誘導法及びその注意
第4節 X線照射条件
第3章 実験成績
第1節 30°C恒温槽に於ける実験成績
第1項 活動電位（以下 A.P. と略す）の変化
第2項 静止電位（以下 R.P. と略す）の変化
第3項 活動電位持続時間（以下 A.P.-時間と略す）の変化
第4項 小 括
第2節 15°C恒温槽に於ける実験成績
第1項 A.P. の変化
第2項 R.P. の変化
第3項 A.P.-時間の変化
第4項 小 括
第4章 総括及び考按
第5章 結 論
文 献

第1章 緒 言

X線の心臓に対する影響に関しては胸部における縦隔洞，肺，乳線腫瘍等のX線深部治療に際し，X線を心臓部に照射すると期外収縮の如き機能的障害や急性心不全，心嚢水腫，等が観察さ

れ，漠然とX線照射によつて心臓に何等かの機能的，解剖的变化が惹起されると云うことが考えられてきた．実験的には1924年に Davis¹⁾ が家兎及び犬の全胸部及び左前胸部のX線照射によつて，心外膜下の出血，右心耳の肥厚等を認め，Hartmann, Bollinger, Doub and Smith²⁾ (1927)等は8~18S.E.D.を犬，羊の前胸部に照射して，心筋変性と冠血管の線維性変化，肥厚，内腔の狭窄，心嚢腔の浸出，を報告した．一方 Warthin, Pohle³⁾，は1927年—1931年にわたつて精細な動物実験を行つて1,300 r~2,600 r照射で心筋の Zenker's Nekrosis, Fettige Degeneration を観察したが Zenker's Nekrosis は固定法の誤りであり，後者は動物の栄養障害によるものであろうと結論した．

他方 Warren 及び Whipple (1922), Goldon, Strang 及び Emery⁴⁾ (1924), は兎に，致死線量を，山本⁵⁾は蛙心に長時間（130KV 2mA, 1.0mmAl, にて30分~80分）照射を行い心筋に一定の組織学的変化を惹起し得なかつたと報告した．当時本邦に於ては M.Tsuguki⁶⁾ は32% S.E.D. で又，鯉坂⁷⁾ (1935)は家兎に，4,000 r~5,000 r の分割照射を行つてその組織学的変化を報告した．併し乍ら以上の実験は何れも16r/分等の能力を有する発生装置であり，大量照射には極めて長時期を要するのでその実験結果より心筋障害線量という点についての結論を導くことは不可能であつた．1941年に至り Leach 及び Sugiura⁸⁾は障害線量を決定せんとして 200KV, 20mA, 56r/分の装置を用いて Rat 心に大量一時照射を行い，組織学的検索を行つた結果，心臓に対するX線障害

発生の Threshold dose は 10,000 r であると結論した。以上は何れも形態学的な研究であり、X線照射による障碍発現を機的方法による観察は Fulton 及 Zudak⁹⁾, (1954) 具山¹⁰⁾, 著者¹¹⁾等に依つて心電図学的観察が報告された。更に森谷¹²⁾ 木村¹³⁾は酵素化学的に、大出¹⁴⁾, は組織培養法による検索を行つている。此のように形態学、生理学、酵素学、等の立場から X線の心臓に対する影響は種々検討されて来たが、之等心臓に対する X線の影響に関する実験的研究は、主として *in situ* でなされて全生体に起る複雑な変化に絶えず支配されている。このことは心臓に対する X線の障碍発現機構、障碍線量を考える上に非常に困難な多くの問題を含んでいる。体液循環、神経系等の影響は複雑であるが生体観察には除去し得ぬ因子である。著者は之等の種々な X線効果に密接な関係を有すると考えられる機構を、より単純化する事によつて心筋に対する X線障碍について何等かの知見が得られないかと考えた。此の目的のため著者は Ling 及び Gerard 等によつて開拓され生理学の領域で応用されている超微小電極法を応用しその Action Potential に対する X線の影響の検討を試みた。本法による放射線領域に於ける実験的研究は未だ報告されて居らず、一方本法も又進歩の途上にあるものであるが、将来この方面の研究の一石にもと思ひいさゝかの観察考按を行つた。

第2章 実験材料及び術式

第1節 実験材料

生体細胞に超微小電極法を応用する場合、先づ問題になるのは電極の太さと穿刺される細胞の大きさである。Trautwein, Hoffman¹⁵⁾ に依ると成犬の心室筋線維の直径は約16 μ , 心房筋線維は10 μ , とされているが、超微小電極の太さは0.5 μ , 以下が使用されるから細胞は約32倍以上の大きさを有することになり、電極刺入による障碍は無視出来ると考えられる。次に犬心筋に対する研究は、松田¹⁶⁾, Weidmann¹⁵⁾ 等によつて精細になされており、その A.P. 波形と解剖的關係も論じられ、電極の刺入については右室が左室より

容易であるとし、右心室筋は優れた標本とされている。以上の点から実験には6~8kgの雌雄雑犬の右心室筋を用いる事にした。心筋標本の作製にはイソミタールを約40mg/kgの割合に腹腔内に注射し、充分麻酔が有効になつてから開胸して心嚢膜を切開し、次で大静脈、大動脈の順に切断して後、心臓に損傷を与えないように注意して之を剔出し直ちに加温、酸素飽和タイロッド氏液中に沈めて血液を放出せしめた後、鋭利な鉸で心房を切除し右心室筋の心尖部から約1cm×2cmの心筋ブロックを切り出し之を酸素飽和30°Cタイロッド氏液中のコルク板上に固定するが、この心筋ブロックは肉眼的に異常の無い事を確かめてから実験に使用した。

第2節 心筋標本恒温槽

酸素飽和タイロッド氏液を恒温に保つため図1の如き容量約100ccのプラスチックの箱を2ケのヒーター電球(200W)とサーモスタットで30°Cに調節された硝子性容器の温水中に沈め酸素はポンベより補給した。

第3節 活動電位の誘導

第1項 電極の作製

研究者によつては電極用のガラスは軟、硬質何れでも良いとも云つて居るが著者は直径約1mmの硬質ガラス管を使用した。電極作製には勝木の Andrew 型の改良型超微小電極作製器を用いた。電極には Hodgkin 及び Nastuk の指摘した 3 M. KCl 溶液を用い、充填には Ling, Gerard¹⁷⁾ の変法である煮沸法に水流ポンプの陰圧を併用した。出来上つた電極は抵抗計でその抵抗値を測定し、10~30 $\mu\Omega$ のものを選出し且、顕微鏡で先端を検査した。KCl 充填の電極は当日中に使用する事とした。

第2項 A.P. 記録装置

a) 増巾器：一般に生物の電気現象を忠実に誘導し之をブラウン管上で観察するには前置増巾器及び主直結増巾器が用いられ、前者にはグリッド電流は小さく、入力インピーダンスを高くし、後者には交流増巾器の必要条件の他に安定性と結合法が問題とされている。実験には教室の木村の

空管発信器で行った。

第3項 A.P. 誘導法及びその注意

A.P. の誘導には松田、勝木等¹⁶⁾の解説せる如く右心室筋より作製した犬心筋プロックを図1の恒温タイロッド氏液中に1/4注射針で固定して30分-60分間充分酸素を補給して手術浸襲の恢復を待ち安定した後穿刺した。早期に穿刺する場合は電極の破損が多く又良い波形が得られない。細胞内刺入はマイクロマニプレーターで行い、波形観察は増巾器が充分安定した後に行った。電極が細胞に入ると直ちに R.P. が次いで刺戟投入による A.P. がブラウン管上に観察される。この際刺戟は白金線で直接行った。松田¹⁶⁾は犬心筋より誘導した A.P. 波形を刺戟伝導系、Purkinje 線維系、乳頭筋型の3種に分類している。本実験にては心内膜直下の筋細胞から誘導した。之は松田の分類による Purkinje 線維系の A.P.-曲線で之の波形を示標として A.P. R.P. A.P.-時間を夫々測定した。R.P.の測定にはブラウン管が一現象用のものである関係上 AmP. の安定せる後基線を色鉛筆で記してから撮影したが、初期の実験にはこの方法は行わなかった。実験を行うに必要な注意事項は諸家によつて解説されているが次の事項に注意した。即ち電極用ガラスの質と抵抗値、タイロッド氏液の薬品は試薬特級を使用し、殊に装置への振動除去には特に注意した。又心筋標本には盛夏の犬心筋は長時間観察に良い結果が得られなかつたのでさけた。刺戟頻度は毎分30回位が良いように思われた。刺戟の大きさはX線照射によつて心筋の閾値が上がる関係上当初の閾値より稍々強い刺戟で行った。更に本実験にはX線照射を行う必要上、心筋上のタイロッド氏液層は可及的薄くしてX線吸収を少くせねばならないので当然室温の影響を受け易い。之を防ぐため室温とタイロッド氏液温との差がなるべくないように注意した。又実験終了後には電極の破損の有無を調べて実験の正確を期した。

第4節 X線照射条件

X線発生装置 体腔管装置(島津清和号)
二次電圧 40kVp. 管電流 2mA.

焦点標本間距離 40mm, 金属フィルターなし。

その点に於ける空中分レントゲン量は1,994.4 r, 照射野は1.2cmの円形照射野を使用, 尙X線照射に当つて体腔管の前面は黒紙で遮蔽した。心筋はタイロッド氏液に浸つているが心筋上の液層は約1mmの厚さに調節して照射した。

第3章 実験成第

心筋に対するX線照射の影響を観察するに当つて、実験中の液温を30°Cと15°Cの二群に分けて夫々の A.P. R.P. A.P.-時間の 変化を 追求した。観察方法は穿刺細胞の A.P. 波形を確認した後X線照射前30分間にわたつて波形に異常の起らないことを確めてこれを対照として撮影した。X線照射は30°C群では1,000 r~ 18,000 rにわたつて実施し、照射終了直後(以下直後と略す)から5分毎に写真撮影してその変化を記録した。又15°C群では4,000 r, 6,000 r, 8,000 r, 12,000 r, 16,000 r, の各照射を行い観察した。

第1節 30°C恒温槽に於ける実験成績

本実験は生体に於ける体温で実施するのが妥当であつたが、38°Cでは長時間観察する中に A.P. の変化が多く対照観察が困難であるように考えら

図3 X線照射後のAP, RPとの関係

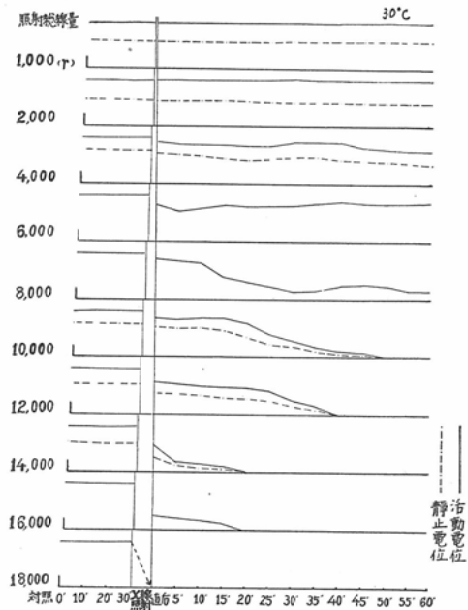


表1 30°Cに於けるA.P.低下率(%)

時間(分) 線量(r)	照射直 後	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
1,000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2,000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4,000	10	14	15	15	16	16	8	7	10	23	25	28	27
6,000	20	32	26	20	24	22	22	16	12	16	16	16	14
8,000	13	14	20	53	62	71	83	79	67	66	68	80	80
10,000	15	16	10	12	25	50	64	76	85	89	100		
12,000	27	32	37	38	40	49	68	80	100				
14,000	39	79	82	87	100								
16,000	68	71	78	84	100								
18,000	100												

れたので、比較的低い30°Cを選んだ。実験は盛夏を除く3月～9月の間に実施した。

第1項 A.P. の変化(図3及び表1)

a) 1,000 r照射: 本例の場合は照射後 A.P. に全く変動なく対照よりも安定した感がある。

b) 2,000 r照射: 照射後 A.P. は1,000 r例に比べて稍と動揺がみられるが、対照値の動揺範囲であると考え(図4)

c) 4,000r照射: 本例位で直後に初めてA.P.の低下が観察され対照に比べて10%の低下を示し、25分までは次第に低下して16%の低下となり、以後稍と回復した後再び低下し、60分後には27%の低下を示し、直後よりも A.P. は小さい。(図5)

d) 6,000 r照射: 本例になると直後の変化は更に大きくなって20%の低下を示し、5分後には最大の32%になるが、以後次第に動揺し乍ら直後より稍と A.P. は大きくなって14%の低下を示している。本例の場合のみが他の実験と異つた経過を示した。

e) 8,000 r照射: 直後13%の低下で30分までは直線的な A.P. 低下を示し、其の後45分まで稍と回復して後再び低下し60分後の A.P. 低下は80%である。

f) 10,000 r照射: 直後の低下は15%で10分～15分後には A.P. は稍と大きくなって12%と戻つて後次第に低下し、動揺を示すことなく直線

的に小さくなって50分後に A.P. は消失した。8,000rまでは多少とも A.P. の動揺は認められたが本例では A.P. に最早動揺は認められない。

g) 12,000 r照射: 直後の A.P. 低下は27%と増加し、25分後までは直線的に僅かに小さくなった後急激に A.P. 低下は増大し、40分後には A.P. は消失した。照射後 A.P. の推移はやはり低下一路の経過を辿っている。(図6)。

h) 14,000 r照射: 直後の A.P. は39%まで低下し以後 A.P. の推移は著明な低下率で経過して20分後には消失した。本例では直後から5分間で約40%の急激な A.P. 低下が認められた。

i) 16,000 r照射: 本例の照射線量になると直後の A.P. は対照値の68%の低下を示している。以後の経過は前例と似て20分後に A.P. は消失している。

j) 18,000 r照射: 直後に A.P. は最早認められない。即ち 18,000 r で始めて照射終了直後に A.P. 消失が認められた。

以上に述べた A.P. に対する X線照射の影響について線量別、照射後時間別の A.P. 低下率は図7に示す如くである。即ち直後、10分、20分後の変化は各線量共大体同様な傾向を示していると考えられる。この照射後経過20分間の A.P. 変化群に対して後半の40分、50分、60分の変化率も又一群の類同の傾向を示している。即ち線量別、時間別 A.P. 低下率の推移は照射後前半と後半の2

图4 2,000r 照射例 (30°C)

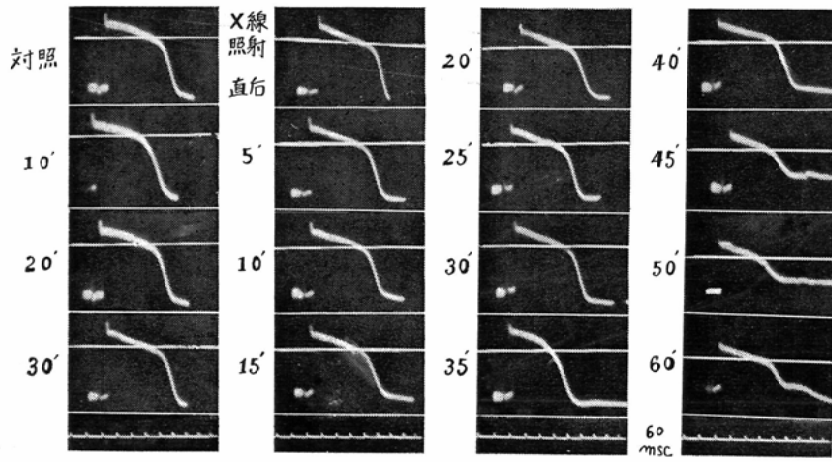


图5 4,000r 照射例 (30°C)

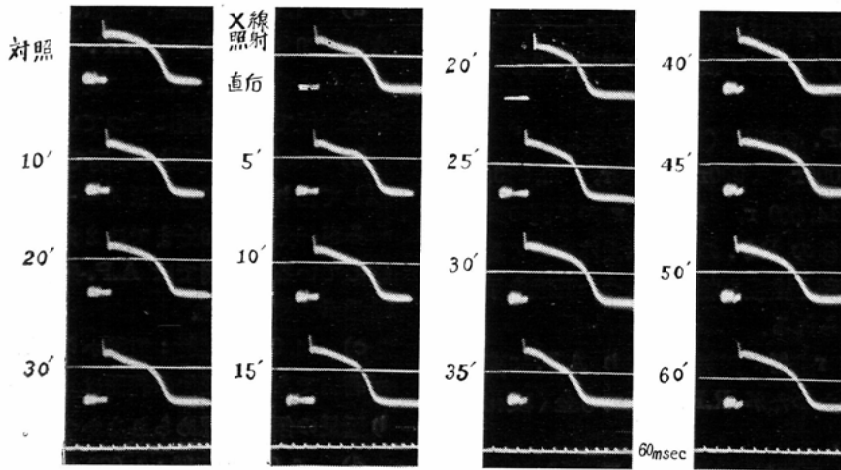


图6 12,000r 照射例 (30°C)

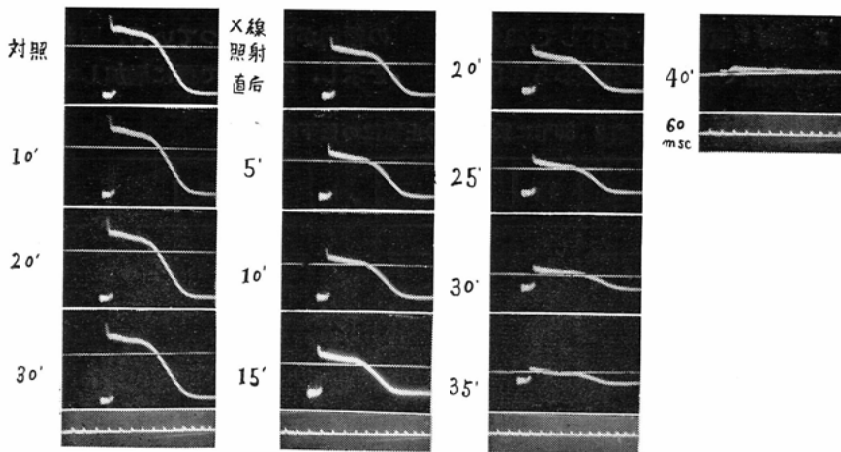
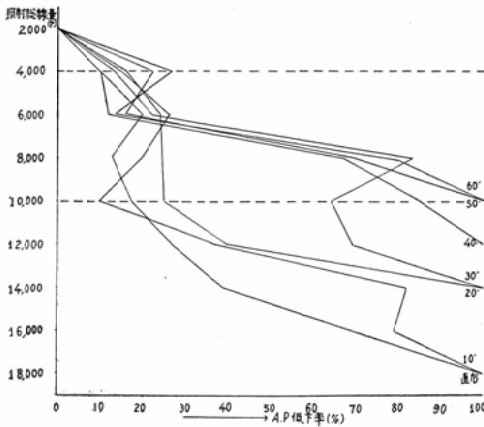


図7 30°Cに於ける線量別、時間別A.P.低下率



つのグループに大別されることがわかる。両グループの中間の30分後は初期には前グループ、後期には後グループと似た丁度中間の変遷経過を示している。

第2項 R.P. の変化 (図3及び表2)

第3図の1,000r, 2,000r, 4,000r, 10,000r, 12,000 r, 14,000 r, 18,000 r の7例の実験結果より照射後の R.P. の変化は大体に於て照射後 A.P. の推移と密接な相関をもつた経過を示していると考えられる。

- a) 1,000 r照射：照射直後より A.P. に変化が認められなかつたが R.P. に於ても全く変化は認められない。
- b) 2,000 r 照射：本例の R.P. にも又変化はなかつた。
- c) 4,000 r 照射：直後から低下して20分後に20%となり後一時稍と戻り、35分後から再び減

少し始めて60分後には40%となつた。

- d) 10,000 r 照射：直後から直線的な減少を示して R.P. の動揺は観察されず50分後には消失した。勿論この場合 A.P. も消失していた。
- e) 12,000 r照射：直後に30%まで減少し前例と同じく動揺を示さず40分後に消失した。
- f) 14,000 r照射：直後に約50%の減少で照射後20分で消失した。
- g) 18,000 r照射：照射直後すでに認められなくなつていた。

第3項 A.P.-時間の変化 (図8及び表3)

A.P.-時間に及ぼすX線の影響は図8に示す如くであるが、これを A.P. の変化と比較すると甚だ興味ある経過をとつてることがわかる。

- a) 1,000 r 照射：直後には変化は認められない。20分後になつて A.P.-時間は約4%の短縮がみられ40分後まではほぼ同様な状態で推移し、50分以後では対照値に戻つている。
- b) 2,000 r 照射：本例では直後から延長を示しており15~30分間は0~-4%の動揺がみられるが40分以後60分までは2%の延長のまゝで推移している。本例では A.P.-時間の延長と短縮の動揺が観察された。
- c) 4,000 r照射：直後から A.P.-時間の変動が著明であるが変化の範囲は0~-8%の間であり延長の傾向は認められなかつた。
- d) 6,000 r照射：4,000 rまでは短縮の傾向が認められたが本例になると直後から反対に延長の傾向が強くなつてい。即ち直後に6%の延長を示し、25分まで更に増加して13%となり以後同

表2 30°Cに於ける静止電位の低下率 (%)

時間 (分)	照射直後	線量 (r)											
		5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
1,000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2,000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4,000	2	4	12	18	22	18	13	15	25	26	26	34	40
10,000	5	7	8	10	27	48	59	71	84	85	100		
12,000	30	27	31	37	39	48	68	76	100				
14,000	48	72	88	92	100								
18,000	100												

率で60分まで経過している。

e) 8,000 r照射：前例と同様に直後から5%の延長を認め以後15分後に一時対照値に戻っているが、25分後から再び延長して35分では17%となり、以後次第に短縮の傾向となつて50分後には-5%，60分では-8%の短縮を示した。8,000 r照射で前例までと違つた傾向、即ち初期延長、後期短縮の経過をとつた。

f) 10,000 r照射：直後から僅かに短縮し始め以後時間経過と共に多少の動揺を示し乍ら短縮は大となり、A.P.消失前には27%の短縮であつた。

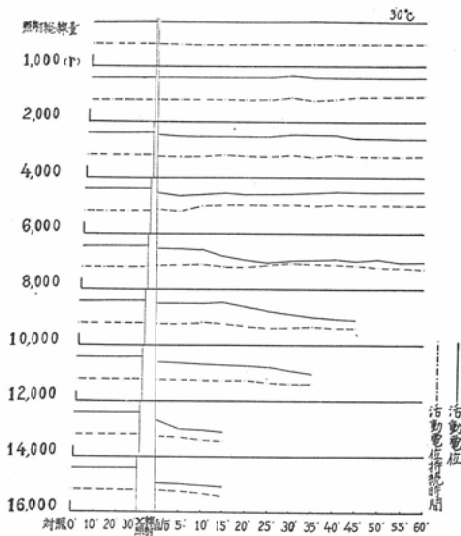
g) 12,000 r照射：本例になると A.P.時間の短縮は更に著明となつて直後には6%，以後次第にこの傾向は増大して35分では14%となつて40分後に A.P.は消失した。

h) 14,000 r照射：略と前例と同様な経過で推移し A.P.消失前の15分後に於ける短縮は30%であつた。

i) 16,000 r照射：直後に変化はないが以後の経過は前例同様で A.P.消失前の短縮は30%であつた。

j) 18,000 r照射：直後に A.P.は消失した。

図8 X線照射後のA.P.及びA.P-時間との関係



第4項 小括

a) A.P. について：犬心筋細胞 A.P.に対する X線の影響については大別して3群になる。即ち 1,000r~2,000r群ではX線照射直後より60分間に何等の変化も観察されなかつた。4,000r~8,000r照射群では直後より A.P.の低下が認められ且 A.P.は経過時間と共に著明な動揺を示すが、何れにしても両者共このような線量では A.P.の低下は14~80%に過ぎなかつた。8,000 rになると A.P.の経過は略と4,000 r, 6,000 r例と類似の変動を示しているが60分後の低下は著明で80%であつた。10,000 r~18,000 r照射群になると照射後 A.P.の推移は直後より動揺することなく全く直線的な著明なる低下であり、夫々60分以内に A.P.は消失した。殊に 18,000 r 例では直後に最早 A.P.は観察されなかつた。

表3 30°Cに於ける活動電位持続時間の変動(%)

時間(分)	照射直後	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
線量(r)													
1,000	0	-4		-4		-3		-4		0			0
2,000	2	2	2	0	0	-4	0	-4	2	2	2	2	2
4,000	-4	0	-7	0	-3	-5	0	-8	0	-6	-7	-6	-4
6,000	6	0	11	12	12	13	13	13	13	13	13	13	13
8,000	5	8	8	0	0	7	17	17	8	5	-5	-6	-8
10,000	-1	-1	3	-4	-15	-21	-21	-15	-23	-27	-100		
12,000	-6	-6	-7	-10	-7	-7	-14	-14	-100				
14,000	-5	-13	-25	-30	-100								
16,000	0	-5	-15	-26	-100								
18,000	-100												

b) R.P. について：R.P. の変化については前述の A.P. の変化と大体同様な傾向と考えられる。即ち1,000 r~2,000 r照射の無変化群，軽度の低下乍ら，時間経過と共に著明な動揺を示した4,000 r 例，殆んど動揺することなく著明な低下を示した10,000 r~18,000 r群である。

c) A.P.-時間について：大別して次の4群になる。1,000 r 照射では A.P. R.P. 共に変化を認めなかつたが A.P.-時間は短縮の傾向であつた。2,000 r~4,000 r 照射になると直後から短縮或いは延長を示し，以後の経過も多少の動揺はあるが大体照射直後の状態に戻っている。6,000 r~8,000 r では主として A.P.-時間の著明な延長を示していたが8,000 r では50分後から軽度の短縮の傾向をとつた。10,000 r 以上になると A.P.-時間は直後から短縮の傾向が強くなり，短縮或いは延長というような動揺を示さず A.P. 消失まで直線的な短縮を示している。

第2節 15°Cに於ける実験成績

生体の環境温度を低下させることによつて放射線効果が減少することは種々報告されている。

Smith¹⁹⁾ は Mamota monax を使用して低温下に冬眠せしめ，そのX線照射後の生存率を検討した結果 Mamota の延命効果が有つたとし，同様に Patt²⁰⁾ (1948) も蛙の生存率について述べている。一方 Lamague 及び Gross²¹⁾ は蚕の卵をX線照射後低温に保つと障碍は潜在性であり常温に戻すと死亡するとし，更に照射動物を一定時間低温に保つ場合組織学的に恢復の所見が認められるが低温保存期間が短いと障碍のみが観察されると云つている。近年人工冬眠薬を使用した実

験も行われてをり Langendorff, 谷川²²⁾ は人工冬眠薬によつてマウスの体温を下げ LD₅₀ 照射による生存率，血球数，及び各臓器に対する効果を検討して低温は放射線作用を減少すると報告している。しかし一方 Hempelman, Scott, Henshaw²³⁾ 等は低温効果に批判的でもある。著者は以上の文献より考えて犬心筋細胞 A.P. 波形に及ぼすX線の影響が低温下に於ては如何なるものであるかを知る目的でこの実験を行つた。この実験目的によつて理想的な状態で実験するには諸家の如く2~4°Cと云う低温で行うべきであるが犬心筋 A.P. を正確に誘導し且，一定時間実験を続けるにはどうしても15°Cが限界でありそれ以下になると閾値の上昇，心室細動等が起り一定した A.P. の観察が困難で更に低温になると最早 A.P. は発現せざいたし方なく環境温度を15°Cにして実験することにした。実験の都合上9~12月に実施し冷却を要する時は氷を用いた。誘導法其の他は30°Cに於ける場合と同様である。

第1項 A.P. の変化 (図9及び表4)

図9 X線照射後のAP, QPとの関係

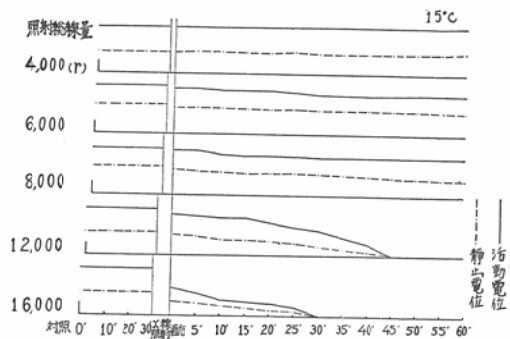


表4. 15°Cに於けるA P低下率 (%)

時間 (分)	照射直後	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
4000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6000	6	5	10	/	10	13	16	/	20	/	18	/	22
8000	2	2	13	16	17	17	19	/	20	21	19	19	20
12000	11	15	19	18	28	37	39	/	78	100			
16000	40	51	66	69	73	81	100						

图10 4,000 r照射例 (15°C)

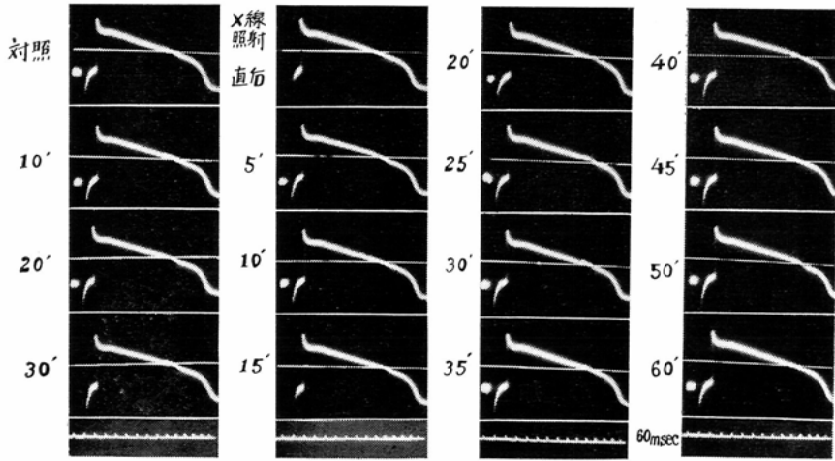


图11 8,000r 照射例 (15°C)

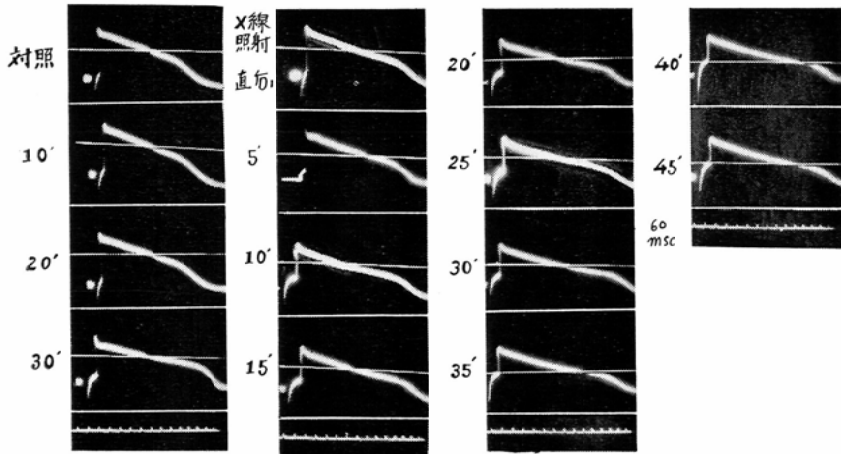
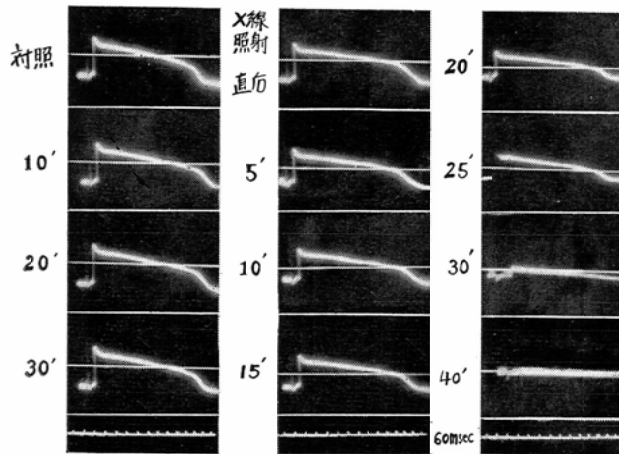


图12 12,000r 照射例 (15°C)



低温に於ては A.P. 波形は30°Cの場合と異つて A.P. R.P. は小となり、A.P.-時間は図10の如く30°Cの A.P.の約3倍になる。

a) 4,000 r照射：本例に於ては A.P. に期待した変化は観察されなかつた。(図10)

b) 6,000 r照射：照射直後には A.P. 低下は6%でありその後経過と共にわずかな動揺を示し乍ら A.P. は低下して、60分後には22%の低下であつた。

c) 8,000 r照射：照射直後では2%の低下で30分では20%であつた。(図11)

d) 12,000 r 照射：照射線量の増加と共に直後に於ける A.P. 低下も著明となつて11%を示し、以後直線的な低下で推移して A.P. 消失前の40分では78%であつた。(図12)

e) 16,000 r照射：照射直後に A.P. は40%と著明な低下を示し、以後急激に低下して動揺を示すことなく30分後に消失した。

以上の15°Cに於ける A.P. に対するX線照射による低下率を線量別、時間別にグラフに示すと図13の如くである。30°Cに於ける変化と同様に直後から30分までのグループと40分、60分のグループに分かれ夫々のグループに於ける A.P. 低下率の推移はほぼ同じような傾向を示していると考えられる。

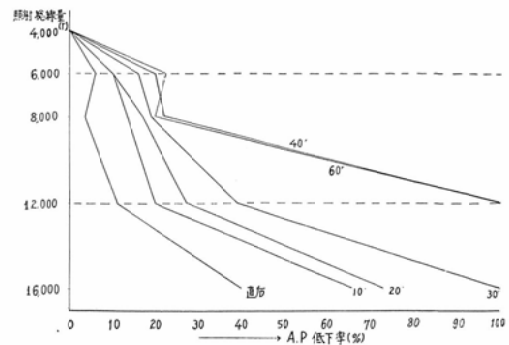
第2項 R.P. の変化 (図9及び表5)

a) 4,000 r照射：A.P. 同様な例にはX線照射の影響は認め得なかつた。

b) 6,000 r 照射：照射直後6%減少し以後僅かに動揺し乍ら減少し60分後には25%となつた。

c) 8,000 r照射：直後5%の減少で以後直線

図13 15°Cに於ける線量別、時間別、A.P. 低下率



的に僅か乍ら減少して60分後には28%となつた。

d) 12,000 r 照射：直後11%、以後次第に減少し45分後には100%となる。

e) 16,000 r照射：直後の減少率は対照の約1/2、45%となりその後30分後に A.P. が消失するまで漸減しており A.P. 消失前の25分後では76%の減少を示した。

第3項 A.P.-時間の変化 (図14及び表6)

a) 4,000r 照射：照射直後にはまだ変化を認

図14 X線照射後のA P-時間の推移

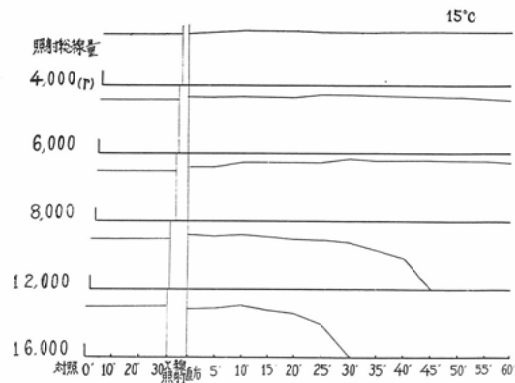


表5 15°Cに於ける静止電位の低下率 (%)

時間 (分) \ 線量 (r)	照射直後	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
4,000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6,000	6	6	10	/	13	13	16	/	17	/	20	/	25
8,000	5	14	16	21	20	20	21	/	21	28	28	28	28
12,000	11	15	19	39	28	38	39	/	78	100			
16,000	44	47	53	100	76	76	100						

表6 15°Cに於ける活動電位持続時間の変動(%)

時間(分) 線量(r)	照射直後	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
4,000	0	3	6	6	6	3	2	2	3	3	4	3	3
6,000	8	5	10	/	6	10	10	/	8	/	5	/	0
8,000	6	5	15	15	15	16	22	/	17	21	21	21	16
12,000	10	5	9	4	0	-3	-8	/	-35	-100			
16,000	0	2	2	-9	-13	-36	-100						

めないが5分後から延長し始めて10~20分で6%を示して後稍々短縮するが、60分まで約3%前後の延長で経過している。対照値に比べて短縮は認められない。

b) 6,000 r 照射：直後8%の延長で照射後10分では10%となり30分後まで持続して、30分後は次第に A.P.-時間は対照値に近づき60分後には対照値に戻っている。

c) 8,000 r照射：直後延長は6%，以後 A.P.-時間の延長は15~21%の間を動揺し50分後は16%の延長であつた。本例まで A.P.-時間の短縮はない。

d) 12,000 r 照射：直後に10%の延長を示すが次第に短縮の傾向が大となり、25分後には対照より3%短縮し以後 A.P.-時間は短くなり40分では対照の約1/3になつた。

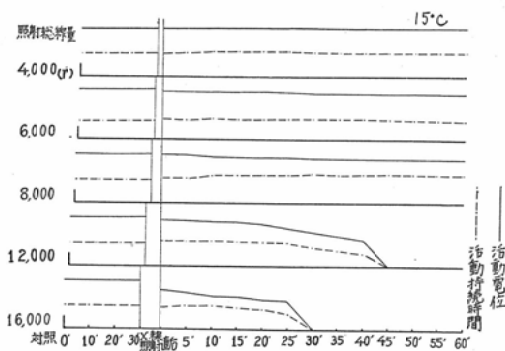
e) 16,000 r照射：直後より10分後までは大体対照値で経過し15分後から短縮して25分後には対照に比し36%の短縮であつた。

第4項 小括

この実験は低温環境に於けるX線照射で果して温度効果が観られるか、又あればA.P.波形に如何なる変化があるかと言う興味から行つたものである。従つて対照線量は前節の実験での Threshold dosis から著明な変化のあつた4,000 r~16,000rの間を選んだ。

a) A.P. について：4,000 r 照射例では初期の予想に反してX線の影響は観察されなかつた。6,000 r~8,000 rでは照射直後に2~6%の低下で以後余り A.P.は動揺する事なく次第に低下して60分では20%前後であつた。12,000r~16,000rでは照射量が10,000rを超える大量であつたが、

図15 X線照射後のA. PとA P-時間との関係



X線照射直後の A.P. 低下は30°Cに比べて小であつた。併し消失時間は30°Cの場合と大差なく夫々45分、30分後に消失した。

b) R.P. について：15°Cに於ける R.P. に対するX線の効果も又30°Cに於けると略同様の経過をとつていられる。低温によるX線効果には特別な差異は観察されなかつた。

c) A.P.-時間について：4,000r~6,000rの2例に於ける A.P.-時間は照射直後から10分後に最も延長して20分後まで継続し以後僅かに動揺し乍ら短縮を示すが、60分後にも尙対照値或いはそれ以上のA.P.-時間の延長を示している。8,000 r例でも直後から延長しているがその最大延長に至る時間は前者より更におそくなり30分~55分にあり、60分後でも尙延長を示した。12,000r~16,000rになると始めて A.P.-時間の短縮が観察された。しかし乍ら2例共照射直後から10~20分間は軽度乍ら尙延長が観られ、後次第に短縮して夫々40分、30分後に A.P.-時間短縮が100%となつた。A.P. と A.P.-時間に対する照射後の影響は図15に示す如くで4,000 rではA.P.に変化は認めない

表7表 実験成績総括

	照射線量	温度	A.P	R.P	A.P一時間
A	1 K~2 Kr	30°C	無変化	無変化	短縮乃至延長
B	4 K~8 Kr	15°C	変化	変化	延長
		30°C	変化	変化	短縮乃至延長
C	10 K~18 Kr	15°C	強変化	強変化	延長乃至短縮
		30°C	強変化	強変化	短縮

が A.P.-時間の僅かな延長がある。このことは30°Cの実験と異つた傾向を示した。6,000r~8,000rでは A.P.の低下と A.P.-時間の延長を、12,000r~16,000 r では A.P. 低下は著明となつて A.P.-時間は初期僅かな延長を示すが間もなく短縮の傾向をとる。

以上の実験成績を総括すると表7の如くである。

第4章 総括及び考按

心臓に対するX線の障碍線量の決定には古くは1924年より1940年代にわたつてDavis, Warthin, Goldon, Tsuzki 嵯坂, Leach 等組織学的な検索を行つており各研究者によつて夫々異つた Threshold dosis が述べられているが、いづれにしてもX線発生装置の相違、各研究者の異つた観察法、使用動物の感受性の相違を考慮すれば当然の結果であろう。著者は放射線低感受性臓器とされている心筋細胞にX線照射を行い、その心筋細胞より誘導した活動電圧曲線に観察された変化からX線に対する心筋 Threshold dosis 更にX線が心筋の機能に対して如何なる影響を与えるかを検討した。そもそも生体に於ける心臓の機能は心臓自体の自動性に加うるに、自律神経、血液等の複雑な機構のバランスの上に機能が営まれていると考えられるが、心臓の自動性と云う観点よりすれば in vitro に於ける Action Potential の変化は血液、神経系及び動力学的な影響等を除去したものであつても心筋に対するX線の生物作用の一端を窺うに有意な実験であらうと考えられる。Threshold dosis についてはWarthin and Pohl³⁾ (1927) は Rat 前胸部の 1,300r~2,600r の一時照射を行つて8日から32日後に Zenker's

Nekrosis の発生を認めたが、之はX線障碍そのものではないとし、嵯坂⁷⁾は家兎左前胸部に一回 500r~600rを10~20日間に分割照射して総線量 3,000 r~4,800 rで7日後に核萎縮、原形質の顆粒変性を認めたが脂肪変性は未だ起らず、7,000r以上になると照射後7~14日後に核萎縮は高度になり染色性の低下、9,000 r~10,000 rになると脂肪変性が著明に認められるとし、かゝる場合に心臓心筋線維間の神経末端には軽度の萎縮が認められるがこれは二次的な変化であるとしている。他方 Leach and Sugiura⁹⁾ (1941) は Rat の左前胸部にX線の一時大量照射を行い7,500 r照射後19日目の、左心室筋に局限性円形細胞浸潤をかなり広範囲に認めた。更に10,000 rでは23日目、26日目、71日目に死亡した Rat の心筋細胞の浮腫、毛細血管の閉塞、核の染色性の低下及び萎縮が認められたが生存した Rat の細胞核は異常がなかつたとしている。20,000 r照射では細胞の浮腫、出血、核崩壊等は更には著明に認めている。結論として Leach 等は心筋に対するX線一時照射の Thresholddosis は 10,000 r或いはそれ以上と云つている。著者は体腔管装置を用いて大量一時照射を行い、照射線量は1,000r~18,000 r に及んだが始めて A.P. 低下を観察し得た線量は4,000 rであり、60分間の観察時間での A.P. 低下率50%以上に及ぶ線量は8,000r以上であつた。機能的観察では先に著者等¹¹⁾は開胸墓心に体腔管装置で一時照射7,000 r を行い照射後60分間の E.K.G. の変化を観察し、照射直後からの著明な T の低下、R.R, Q-T の延長を認めた。Fulton and Sudak⁹⁾ は Hamster 全身照射1,000 r を行つて S-T の低下、Q-T の延長等を報告して

いる。又見山¹⁰⁾は蓋全身照射 500r で E.K.G. に何等の変化も惹起し得なかつたと述べている。以上述べた諸家の障害線量について考察すると組織学的方法と心電図学的観察法と云うような検討方法の違いに問題があるが、Leach や 鱒坂の実験について考えるならば両者の照射線量率、照射後より観察に至る期間の相違は二次的変化の発生、回復の問題等の相違が大きいとせねばならない。鱒坂は5,000 r 照射に約1カ月の分割照射をしており、Leach 等は一時照射であつて両者の Threshold dosis を比較することは困難であろうと考えられる。他方 E.K.G. の変化についても心臓局所照射と全身照射では実験の指標としての E.K.G. の変化には相違がなくとも、心筋、心臓血管の変化を示す S-T の変化には局所に惹起される障害因子と全身に生ずる障害因子とは量質共に相違のあることが考えられる。例えば全身照射による神経系、殊に間脳照射による自律神経の影響はさげ得ないことであろう。又之は心冠状血管と不可分の関係にある。更に内分泌系、造血臓器等の障害による二次的影響も又大であろう。次に照射線量と A.P. の変化について観ると4,000r ~6,000 r では A.P. の低下は照射直後から増大するが、一時回復の傾向を示している。このことはX線により細胞の機能障害を来した場合一時その障害から回復しようとする動きが生まれ、ために A.P. の回復が観られたと考えられよう。しかし乍ら8,000 r 以上になるとこの現象は全く認められず時間経過と共に A.P. 低下は著明である。この位の線量が照射された細胞では最早 A.P. を回復させる様な反動的な機能を営む能力が失われたものと思われる。X線照射による A.P. の低下について全般的に眺めると照射終了直後の変化に比べて経過時間と共に A.P. 低下は増大している。このことはX線照射による障害が時間と共に増大していることを示していると考えられるので in vitro と in vivo に於ける実験の本質的な相違によるものではない様に考えられる。又電極を刺入することが細胞に何等かの潜在性の障害を与え、更にX線照射を行うことがこの潜在性障害を顕性

障害にする事もあり得るかも知れないが、本実験に於て最も考えられることは KCl の漏出であるが、かかる場合には細胞障害は少くとも増大することはあつても一時的であれ A.P. の回復は起り得ないと思われる。又中等量照射では60分間以上 A.P. が観察されていることはむしろ A.P. 低下が時間と共に増大することはX線照射の影響によるものと考えられる。

R.P. についてはほぼ A.P. の推移と同じ経過をとつた。Weidmann¹⁵⁾ は A.P. に対する R.P. の影響を検討して A.P. は脱分極前の R.P. によつて左右され、R.P. が大体90mV以上では A.P. はほぼ一定の値をとるとしている。このことは障害された細胞についても同様のことが考えられるのではないかと思われる。A.P.-時間については1,000 r ~2,000 r の A.P. の高さに変化を認めない比較的少線量で短縮或いは軽度延長が観られ、また A.P. 低下を来した4,000 r でも短縮しているが、A.P. 低下の増大した6,000 r ~8,000 r になるとむしろ逆に A.P.-時間の延長が認められる様になる。更に10,000 r 以上になると再び著明な A.P.-時間の短縮が認められる。之等の変化を A.P. の推移と考え併せる時、短縮→延長→短縮の変化は心筋の生活機転に対して軽度ながらも夫を亢進させる様な影響が及ぼされることを疑わしめると共に生機に対する明確な抑制障害の影響の現れを認知させるものと考えられる。

次に低温がX線効果を軽減或いは抑制することは種々論じられているがその低温効果は動物の耐え得る程度の温度では放射線エネルギーの吸収過程や化学過程には殆んど影響を受けないとされ、その後の生化学反応過程より可視的障害発現に至る間に作用するのであらうとされている。そして低温適応の時期によつて効果も一定していないと云われる²³⁾。

先に述べた如く諸家の低温実験は何れも2°C ~4°C という温度であり著者の場合は15°C で所謂低温でなく、30°C に比べての低温である。この事は実験結果に於いて著明な A.P. に対する温度効果の得られなかつた原因であらうか。併し乍らX線

照射直後に於ける A.P. 低下については15°Cの場合は影響が小であつたことは各線量共に認められる。4,000 r で A.P. に変化の認められなかつたことは4,000 r という線量が心筋機能に対する丁度 Threshold dose ぎりぎりの線量であるためではないかと考えられる。

温度差に基く X線照射後の A.P. 変化の異同は図16に示す如くであり大体に於てわずか乍ら相違が認められるのみであつた。

A.P.-時間については図17に示す如く 12,000r では15°Cに延長が認められるが他の場合には相違は殆んど認め得ない。

図16 X線照射後のA P 推移の温度差に依る比較

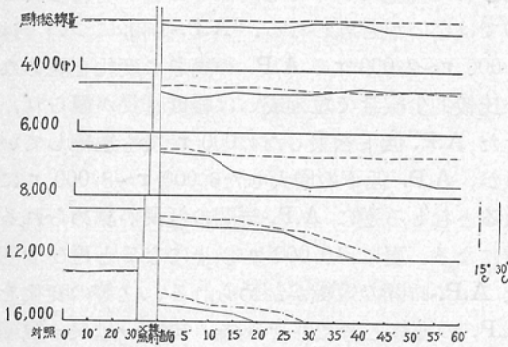
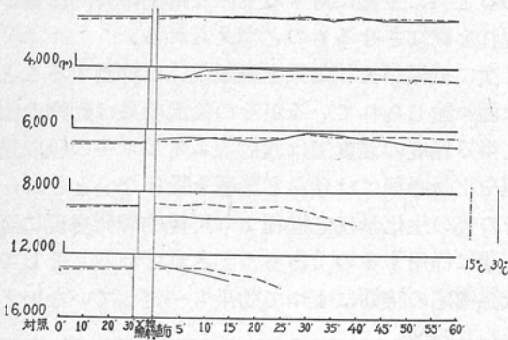


図17 X線照射後の活動電位持続時間推移の温度差に依る比較



細胞電位の 本態については古くは Bernstein (1902)の膜説が信じられて来たが Hodgkin²⁴⁾ (1945) 等に依つて Na説が提唱されて以来神経、筋細胞等の興奮について多くの研究が成され、Action Potential については Keynes²⁵⁾ (1951)

等は Na²⁴, K⁴² を用いてコウイカの巨大神経線維の膜を出入する Na 及び K イオン量を直接測定して Hodgkin の Na 説を支持した。一方 X線照射によるイオン変化に関する実験は Moon, Fulton⁹⁾, Sheppard²⁶⁾, 栗橋²⁷⁾等によつて行われた。(1941~1956) Moon, Goodman は犬に 1,400 r ~ 2,800 r 照射して血清 K の増加を, Fulton は Hamster に 1,500 r 全身照射を行つて照射後 4 日目に E.K.G. の T の低下と共に血清 K の増加と Na の減少を報告, 栗橋は家兎に 1,000 r 全身照射して血清 K の著明な減少を認めている。之等は何れも全身照射であることから副腎機能等の影響も大いと考えられるが, Fulton は E. K. G. の T 波の低下と K 増加の一致している点に注目した。Sheppard は人赤血球よりする Na, K の移動について in vitro で同位原素を用いて実験し K イオンの血清中への増加は 6,000 r 以上で認められたという。さて細胞興奮によつて惹起される脱分極及び再分極によつて生ずる A.P. R. P. の説明は主として細胞内外のイオン濃度に抗した Na, K イオンの出入を支配する細胞機能に起因するとされているが, 現在種々の細胞構造の中で細胞膜やミトコンドリアとの関係が研究されている。即ち細胞膜の濃度勾配に逆つたイオンの能動輸送については Pinocytosis (cell drinking) 及び担体による膜輸送が考えられている。後者の担体説は 1949 年 Ussing²⁸⁾ によつて唱えられ現在その担体は一種の酵素の如き構造を持つており, 細胞膜の微孔に並んでいてイオン輸送に使われるエネルギーは ATP-ADP 代謝回路より得ていると云われる。之等の A.P. 発現に関する説明は仮説ではあるが以上の如く考えるならば心筋細胞 A.P. に対する X線の影響についても, やはり X線に高い感受性のある之等酵素系の破壊乃至非能動化によるエネルギー補給の停止, 担保自身の破壊が考えられる。之等のことは細胞膜を構成する高分子系配列の変化と共に Action Potential に対する X線の障碍機構を推論せしめる重要な因子ではなからうか。

第5章 結 論

犬心筋ブロックに X線照射を行い微小電極法

を用い心筋細胞の Action Potential, Resting Potential, Action Potential duration を指標としてX線の影響を観察して次の結果を得た。

1) 1,000 r~2,000 r照射群には格別の影響変化を認められない。但し A.P. 持続時間には軽度の短縮或いは延長があつた。

2) 4,000 r~8,000 r照射群では認め得べき変化を来し Action Potential 及び Resting Potential の低下が観られた。Action Potential に変化を招来する線量閾値は4,000 r 辺りと目された。A.P. 持続時間は延長するものと短縮するものとがあつた。

3) 10,000 r~18,000 r群では変化は著明で Action Potential, Resting Potential 何れも60分以内に消失する。A.P. 持続時間は短縮するのみで延長は認められない。

4) 照射直後よりの時間的な変化は60分以内の観察にて時間の経過につれ一般に大となる。

5) 恒温槽の温度は30°Cと15°Cの二つの場合著明な差は認められなかつた。

擱筆するに臨み終始御懇篤なる御指導並びに御校閲を賜つた田口光雄教授、勝田穰教授に衷心より感謝の意を捧げ、種々御協力を頂いた放射線科研究生紀平秀哉氏並びに教室員各位に感謝します。

この研究の一部は文部省科学研究費の援助によるもので併せてここに感謝します。

(本論文の要旨は第11回日本医学放射線学会東海北陸部会に於て発表した)。

文 献

- 1) Davis, K.S.: Radiology., 1924, 3—301. —
- 2) Hartman, F.W., Bollinger: Am. J. Roentgenol., 1941, 45—414, 引用— 3) Warthin, A.S., and Pohl: J. Am. M. Ass., 1927, 89—1825. —
- 4) Goldon, B., and Strong, et al.: Am. J. Roentgenol and Rad Therp., 1924, 11—328. —
- 5) 山本俊夫: 近畿婦会誌, 昭和2年(下) 11—117. — 6) M. Tsuzuki: Am. J. Roentgenol. and Rad. Therp., 1926, 16, — 7) 鯉坂貞美: 近畿婦会誌, 昭和7年16—141. — 8) Leach, J.E., and Sugiura, K.: Am. J. physiol. 1941, 45—414. — 9) Fulton, J.P. and Sudak, F.N.: Am. J. physiol. 1954, 179—135. — 10) 貝山悟: 日本医放会誌1956, 16—530. — 11) H. Takezawa, et al.: Mie. Medical Journal. 1957, VII—251. — 12) 森谷寛: 日本医放会誌1957, 17—864. — 13) 木村: 日本医放会誌1951, 11—28. — 14) 大出良平: 日本医放会誌1951, 10—64. — 15) PD. DR. Med. Silvio, Weidman: 心筋線維の電気生理学(松田幸次郎訳) 1957, 金芳堂. — 16) 微小電極研究班編, 微小電極法の手引き, 1957, 金芳堂. — 17) Ling, G., and Gerard, R.W.: J. Cell. Comp. physiol. 1949, 34—383. — 18) 操担道他編: 医学エレクトロニクス, 1956, 南山堂. — 19) Smith, F., and Grenan, M.: Science. 1951, 113—686. — 20) Patt, H.M., and Swift, M.N.: Am. J. physiol. 1948, 155—388. — 21) London. Z.M. Bacq, and Peter, Alexander: Fundamentals of Radiobiology. 1955. London. — 22) 谷川福夫: 日本医放会誌, 1958, 18—91. — 23) 森脇大五郎他: 放射線生物学, 1959, 裳華房. — 24) Hodgkin, A.L., and Huxley, A.F.: J. physiol. 1945, 104—176. — 25) Keynes, R.D.: Jphysiol. 1951, 6, 114—119. — 26) C.W. Sheppard, and Gertrunde, E. Beyl: J. gen. physiol. 1951, 34—691. — 27) 栗橋寿穂: 日本医放会誌1956, 16—438. — 28) Ussing, H.: 生体物理化学シンポジウム, 第2集, 1957. 引用.

Effect of X-ray irradiation on the heart muscle fiber

By

Mikio Kondo

Department of Radiology, Mie Prefectural University School of Medicine

(Director: Prof. M. Taguchi)

Following the super microelectrnde methods described by Ling-Gerard, the action potential of the heart muscle of dog, before and after exposure of 1,000 r~18,000 r, by intracavity X-ray apparatus are observed. The results obtained are summarized as follows.

1) Group A. (1,000 r~2,000 r are exposed)

No changes could appear in the potential but a little shortning or prolongation in the potential duration are observed.

2) Group B. (4,000 r~8,000 r are exposed)

The diminution of the action potential and resting potential are observed. The threshold dose of the action potential seemed to be about 4,000r and the potential duration are some prolonged and some shortend.

3) Group C. (10,000 r~18,000 r are exposed)

The action potential and resting potential changed very visible and both of them disappeared within to minutes after X-ray exposure and so the action potential duration are shortened and not prolonged.

4) generally, the effect of X-ray irradiation appear more and more remarkable as a time after exposure goes within 60 minutes after exposure.

5) Concerning the temperature of Tyrode solution, in the group of 30°C and 15°C, the experiment showed little difference between the Two.