

Title	放射線肝臓障害の研究, 特に Alkaline Phosphatase に及ぼす影響について 第1編 血清 Alkaline Phosphatase に及ぼす影響
Author(s)	草野, 治
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1960, 20(3), p. 550-561
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20581
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

放射線肝臓障害の研究, 特に Alkaline Phosphatase

に及ぼす影響について

(第 1 編)

血清 Alkaline Phosphatase に及ぼす影響

大阪医科大学放射線医学教室 (主任 赤木弘昭教授)

(指導 福田正教授 京都大学)

草 野 治

(昭和35年3月10日受付)

I 緒 言

生体に対する電離放射線 (以下放射線と略す) の生物学的作用は, 放射線エネルギーの吸収に始る物理化学的な作用によると云われ, X線やガンマ線などは間接的に, 荷電粒子線は直接的に, エネルギーの変換は先づ励起及び電離と云う形で行われる。今日では電離によるイオン対の形成に生物学的な反応の重点が置かれているが, 励起による分子の解離も亦次の化学的過程に一部の役割を有すると云われている。

化学的過程は本質的には組織或いは細胞内の H_2O に於ける変化であり, H , H_2 , H^+ , H_2^+ , O , O_2 , OH , OH^+ , H_2O_2 が形成され, これらの示す強い酸化還元性が生物学的作用の根源と考えられており, 生体内の無機, 有機化合物ホルモン, 酵素などに作用し, 細胞や組織液に対してはそのコロイドや結晶質の荷電に変化を与えて代謝機能を障害し, ひいては細胞構造の破壊を来すものである。

かかる放射線の作用は直接或いは間接に, 生体を構成する各種の細胞の放射線感受性に依りて作用し, 細胞分裂機能及びその時期, 細胞の分化度, 新陳代謝などが関連する。

肝臓の放射線感受性に関しては古くより多数の報告があるが, その成績は必ずしも一致しているとは云い難い。即ち初期の研究に於て Selden¹⁾

は同一肝臓の照射部と非照射部を比較して明らかな差異を認める事が出来ず, Rhoades²⁾ も亦マウス, 兎, モルモットなどの全身照射に於て肝細胞に著変を認めず, 今日通念的には肝細胞は *relative radioresistant* であるとされており, これは部分的には肝細胞の有する強い再生能や, 肝細胞が比較的低酸素素にある事に関連して説明されている³⁾。然し他方に於て Tsukamoto⁴⁾ Lüdin⁵⁾, Bollinger & Inglis⁶⁾ 及び Wilson & Stowell⁷⁾ などは強照射を受けた肝臓に於て, 充血, 脂肪変性, 肝細胞の腫大, 萎縮, 或いは壊死などの組織学的変化を観察し, 又 Wetzel⁸⁾ や Case & Warthin⁹⁾ は X線深部治療患者に於て同様な形態的变化を認め, 肝臓の放射線感受性は比較的高いと評価し直している学者もある。

これら形態的变化に対する見解の相違と同様に, 各種の肝臓機能に於ける変化の観察に於いても, Tsukamoto Rother¹⁰⁾ などの云う肝臓グリコーゲンの上昇や血糖値の上昇を除いては, その成績は実験的にも亦臨床的にもまちまちである。

この様な見解の不一致は日常の放射線治療に於ける治療方針の決定に際して, 肝臓への影響を全く考慮しなかつたり, 影響を過大視して必要なる照射も回避したり, 必ずしも適切にして充分なる照射が行われているとは云い難い現況である。ここに於て1953年福田¹¹⁾は肝組織の形態的变化並び

別表 家兎肝臓部分照射の肝臓部分機能に及ぼす影響

1日 200r分 割照射総線量	肝臓部分 機能	肝臓組織 学的所見	色素排泄 機能	血清 反応 Cd	Co 血清 反応	血中 残余 色素量	尿中 遊離 アミノ 酸	血中 プロ トロン ビ ン 活性値	血糖値 及び 果糖 糖荷 試験	肝臓内 グリ コー ゲン 量の 減少	血清 コレ ステ リン 値	肝臓内 総 脂肪 酸 量
2000r			-	+	-	-	-	-	-	-	-	
4000r		±	+	+	-	+	+	+	+	-	-	
6000r		±	+	+	-	+	+	+	+	-	+	
8000r		+	+	+	-			+		-		

に各種の肝臓部分機能に及ぼす影響について、従来実験的に行われて来た様な一時大量照射でなく、今日一般に慣用されている分割照射の方式に従って実験的研究並びに臨床的観察を行い、大略別表の如き成績を報告し、肝臓がX線照射によって一定の影響を受ける事を確認した。

更に近年の放射線治療は人工放射性物質を始めとする高エネルギー線の使用によつてその生物学的作用はとみに増加し、加えて廻転照射法の普及は病巣線量の増加と共に容積線量の増大を招き、生体に及ぼす影響の大なる事が想像される。又広島、長崎に於ける原爆被害者の調査¹²⁾や核爆発事故に関する多数の報告¹³⁾などは、放射線による肝臓障害がかなり高度且つ高率に現れる事を示し、その重要性は益々注目されるに至つた。

Phosphatase は有機磷酸エステルの加水分解並びに合成を觸媒する Esterase の一種であり、生体内磷酸代謝に重大な関係を有し、その分布は殆どすべての臓器、組織にわたるが、特に腎臓、小腸粘膜、骨質などに豊富に含まれ、含水炭素、ヌクレオチッド、磷脂質の代謝や骨形成或いは酸塩基平衡などに関与し、その生物学的意義は大きい。

現在 Phosphatase は基質に対する特異性や作用する至適pHなどによつて数種のもの知られているが、その中 Alkaline Phosphatase (以下 A.P. と略す) は Phospho-monoesterase I, II, III, IV の I に属し、至適pHは 8.8~9.4の間である。他の3者は酸性側に至適pHを有するところの Acid Phosphatase であり、A.P. は後者に比較

して明らかに多くの生物学的意義を有している。

従来酸素に対する放射線の作用については、in vivo や in vitro に於て多数の研究が報告され、Phosphatase に関しても既に宇都宮¹⁴⁾山田¹⁵⁾ Ludewig & Chanutin¹⁶⁾ らによつて化学的或いは組織化学的な検索が行われ、Phosphatase は放射線によつて影響を受ける事が知られている。然しこれの影響を生体に於て最も多種多様の代謝機能を有する肝臓との関係に於て観察した報告は未だ見当らず、また後述する如く両者の間に直接的或いは間接的な関係が存在する事については既に多くの報告がある。

既に述べた如く肝臓が放射線によつて各種の障害を蒙る事は明らかであるが、その作用機転に関しては尙不明な点もあり、放射線感受性の高い組織に於て日常屢々見られる様な間接作用が肝臓に対しても強く影響する様にも考えられ、永井¹⁷⁾18) は肝臓を直接照射しない放射線深部治療患者に出現した間接的な肝障害の事例を報告している。

以上の如き見地より私は、各種X線照射による血清 A.P. の変動を指標として、放射線肝臓障害の影響を観察し、併せて臨床的観察を行い、些か知見を得たので茲に報告する次第である。

II 実験方法並びに材料

1. 実験動物は体重3kgの白色家兎を用い、一定飼料(豆腐粕)にて半月間飼育せるものを使用した。飼料投与は常に夕刻1回とし、採血は空腹時に行つた。血液は心臓穿刺により4ml採血し、24時間氷室に保存して血清を分離し、更に遠心沈澱を行い、これらの操作中は溶血を避けるべく細

心の注意を払った。

2. 血清 A.P. 活性値の測定は Shinowara-Jones-Reinhart 氏法¹⁹⁾の Macrotechnique に従ったが、還元試薬としては SnCl_2 を用いずにアミノナフトールスルホン酸を用いる半微量定量法によった。即ち溶性バルビタールの一定量を加えた 1% β グリセロ 磷酸ソーダ水溶液を基質原と液して氷室に保存す。使用基質液は前記の原液 50ml に、pH を 10.9 に調整する為 $1/10$ N NaOH 2.8ml を加え、総量を 100ml とした。

実施要領

上記の使用基質液 5 ml を有栓試験管にとり、 37°C に加温し、血清 0.5ml を加えて 1 時間反応させる。pH 9.3. 1 時間後 10% トリクロール 醋酸 4.5ml を加えて反応を停止させると共に除蛋白を行い、無灰濾紙にて濾過した上清 5 ml を別の試験管にとり、Fiske-Subbarow 氏法によつて発色させた後、AKA 光電管比色計 (Filter S72) により測定した。然しこの値は A.P. によつて加水分解された無機燐のほかに、血清に既存する無機燐などを含むので、別に採つた血清 0.5ml について無機燐の測定を行い、この値を差引いた。又この値は磷酸基準液を用いて測定した標準曲線によつて無機燐量 (μg) に換算し、更に血清 100 ml に対する無機燐量を mg 単位で表わす為 $\text{Calculation factor}$ 0.4 を乗じた。従つて本法の 1 単位は血清 100ml 中の A.P. によつて遊離した無機燐が 1 mg であることを示す。

3. X線照射法

照射条件は管電圧 170kVp 管電流 18mA 濾過

板 0.3mmCu + 1.0mmAl を用い、半価層は 0.87 mmCu である。

肝臓部局所照射は剣状突起を中心として 10×8 cm の照射野をおき、皮膚焦点間距離 19cm、毎分 170 r で一時照射及び分割照射を行つた。全身照射は $15 \times 30 \times 15$ cm の紙箱に家兎を納め、皮膚焦点間距離 50cm、毎分 25r で行つた。又後肢照射は他部を 3 mm 鉛板で完全に遮蔽し、両側全後肢に肝臓部局所照射と同一条件で行つた。

4. 臨牀的観察は当科に於て行つた X 線治療患者 (主として深部治療) の 15 例について、照射前、照射期間のほぼ中間時、及び照射終了時に肘静脈より採血し、上記と同様の方法にて血清 A.P. 活性値を測定した。主なる照射条件は管電圧 180~200kVp、管電流 15~25mA、濾過板 1.0 mmCu + 1.0mmAl で、1 回の照射量は 200~300r である。

対照として正常人 10 人についても 3 回測定し、又採血は両者とも空腹時を選んで行つた。

III 実験成績

1. 肝臓部一時大量照射

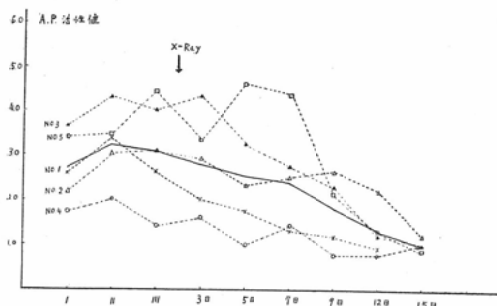
(1) 2000r 照射群は表 1 及び図 1 に示す如く、照射後 5 日頃より血清 A.P. 活性値は徐々に低下し始め、9 日頃よりやや急速になり殆ど一方的に経過し、半月後には活性値は 1.0 附近まで低下し、恢復の傾向は余り見られないが、No. 4 の如く終始著しい変化を示さないものもある。図中の実線は各 A.P. 活性値の算術平均値を示す。

(2) 4000r 照射群は表 2 及び図 2 に示す如く、照射後 3 日頃より血清 A.P. 活性値は急速に

表 1. 肝臓部 2000r 一時照射

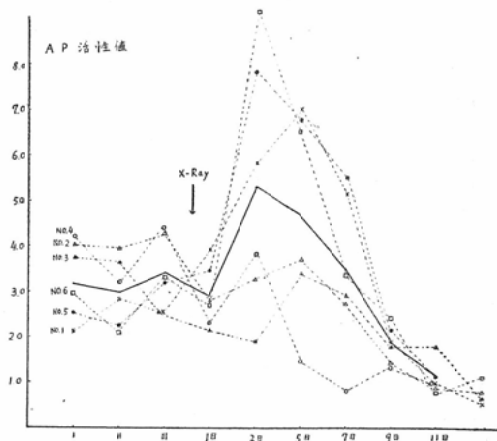
	照射前			照射後					
	I	II	III	3日	5日	7日	9日	12日	15日
No. 1	2.6	3.3	2.6	2.0	1.7	1.3	1.2	0.9	
No. 2	2.2	3.0	3.1	2.9	2.3	2.5	2.6	2.2	1.2
No. 3	3.6	4.3	4.0	4.3	3.2	2.7	2.3	1.2	1.0
No. 4	1.7	2.0	1.4	1.6	1.0	1.4	0.8	0.8	1.0
No. 5	3.4	3.4	4.4	3.3	4.6	4.3	2.1	1.3	0.8
平均値	2.7	3.2	3.1	2.8	2.6	2.4	1.8	1.3	1.0

図1 肝臓部2000r 一時照射



増強して5日頃まで持続し、その値は照射前の数倍に達するものが多い。次いで7日頃より全例急速に低下して、10日過ぎには大半の活性値は1.0以下となり、恢復の傾向は全く認めない。11日以後は組織 A.P.の測定の為順次屠殺した。又 No. 7, No. 8の対照群では全経過を通じて A.P. 活性値に著明の変動はなかつた。

図2 肝臓部4000r 一時照射



(3) 1000r照射群は表3及び図3に示す如く、No. 1, No. 3及びNo. 4は照射後10日前後に血清 A.P. の明らかな低下を認めるが、何れも半月後

表2 肝臓部4000r 一時照射

	照射前			照射後						
	I	II	III	1日	3日	5日	7日	9日	11日	
No. 1	2.1	2.8	2.5	3.9	5.8	7.0	5.1	1.8	1.0	0.4
No. 2	4.0	3.9	4.3	2.8	3.3	3.7	2.7	1.4	0.9	0.8
No. 3	3.7	3.6	2.5	2.1	1.9	3.4	2.9	1.7	1.8	0.6
No. 4	4.2	3.2	4.4	2.3	3.8	1.4	0.8	1.3	1.0	
No. 5	2.5	2.2	3.2	3.4	7.8	6.7	5.5	2.1	1.1	
No. 6	2.9	2.1	3.3	2.7	9.1	6.5	3.3	2.4	0.8	1.1
平均値	3.2	3.0	3.4	2.9	5.3	4.8	3.4	1.8	1.1	
対 照 実 験										
No. 7	4.8	4.2	4.5	5.8	5.0	4.5	4.7	4.1	3.9	4.3
No. 8	2.0	1.5	1.9	2.2	2.0	1.8	2.0	2.1	1.7	1.6

表3 肝臓部1000r 一時照射

	照射前		照射後							
	I	II	3日	5日	8日	12日	15日	19日	23日	25日
No. 1	5.2	4.9	4.3	4.7	3.8	2.3	2.8	2.0	3.0	
No. 2	4.2	4.4	3.2	3.1	3.5	2.9	4.3	2.5	3.1	3.3
No. 3	3.6	3.3	3.0	1.6	0.8	1.0	2.0	2.6	3.1	
No. 4	4.8	4.9	4.7	4.0	3.6	2.7	2.8	3.4	2.6	2.8
No. 5	5.1	4.3	4.4	5.0	4.8	4.8	3.5	3.4	2.4	2.0
平均値	4.6	4.4	3.9	3.7	3.3	2.7	3.1	2.8	2.8	2.7

図3 肝臓部1000r 一時照射

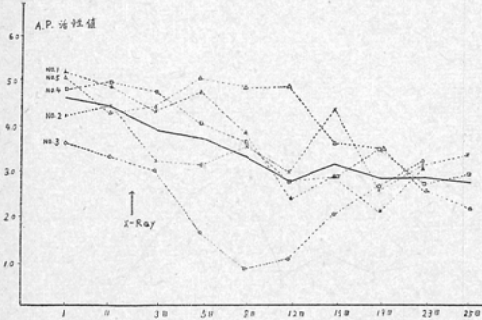


図4 肝臓部分割照射1日 250r 連続

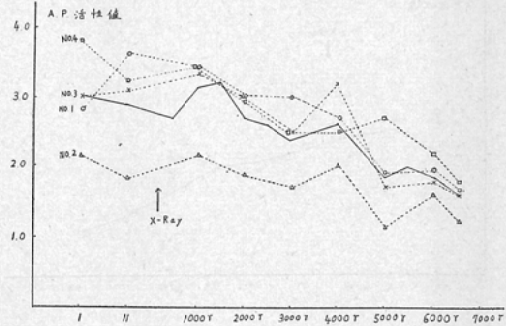


表4 肝臓部分割照射1日 250r 連続

	照射前		照射後												
	I	II	500r	1000r	1500r	2000r	2500r	3000r	3500r	4000r	4500r	5000r	5500r	6000r	6500r
No. 1	2.8	3.6	3.1	3.4	3.7	3.0	2.9	3.0	2.9	2.7	2.5	1.9	2.0	2.0	1.7
No. 2	2.2	1.8	1.6	2.2	2.0	1.9	2.1	1.7	1.5	2.0	1.8	1.1	1.6	1.6	1.2
No. 3	3.0	3.1	2.6	3.3	3.6	3.0	2.8	2.5	2.0	3.2	2.6	1.7	1.9	1.8	1.6
No. 4	3.8	3.2	3.6	3.4	3.4	2.9	2.5	2.5	3.6	2.5	3.0	2.7	2.7	2.2	1.8
平均値	3.0	2.9	2.7	3.1	3.2	2.7	2.6	2.4	2.5	2.6	2.5	1.9	2.1	1.9	1.6
対 照 実 験															
No. 5	4.0	3.5	3.5	3.9	3.8	3.1	3.2	4.0	4.1	4.1	3.3	3.8	3.9	4.4	3.6
No. 6	2.8	3.0	2.5	2.7	2.6	3.2	3.4	2.9	2.4	3.8	3.5	3.2	3.2	2.7	2.7

表5 後肢4000r 一時照射

	照射前		照射後								
	I	II	1日	3日	6日	9日	12日	14日	17日	21日	
No. 1	4.3	4.5	4.0	4.7	5.0	3.6	2.7	2.8	2.9	2.3	
No. 2	2.5	1.8	1.6	1.6	1.9	1.9	1.4	1.7	1.4	1.9	
No. 3	2.8	3.0	3.1	3.1	2.7	2.8	2.7	2.8	2.9	2.2	
No. 4	4.9	4.6	5.3	5.0	3.4	2.9	2.5	3.2	2.7	3.0	
平均値	3.6	3.5	3.5	3.6	3.3	2.8	2.3	2.6	2.5	2.4	

には活性値は上昇の傾向を示す。No. 2, No. 5 は著明の変化を示さず、即ち、No. 5 は半月後に若干の低下を来すが、No. 2 は全経過を通じて有意の変動を認めなかつた。

2. 肝臓部分割照射

1日 250r づつ腹側及び背側より交代で連日照射を行った。その成績は、表4及び図4に示す如く、総量4000r 位迄は明らかな変化を認めないが4500r 位より低下の徴候を見せ始め、その後はや

や急速に低下し、6500r に達すると照射前の活性値の殆ど1/2に減少した。尙X線照射を行わないで同様な操作を行った対照群は、全経過を通じて著しい変動を認めなかつた。

3. 両側後肢4000r 一時照射

成績は表5及び図5に示す如く、照射後6日迄は何れも全く変動を認めないが、No. 1及びNo. 4は照射後1週間よりA.P.活性値は低下し始め、20日頃にも恢復せず 略々同様の値を示す。然し

図5 後肢4000r 一時照射

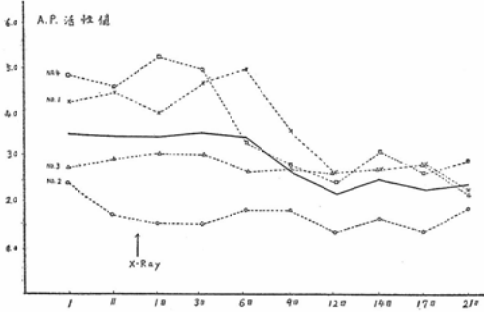
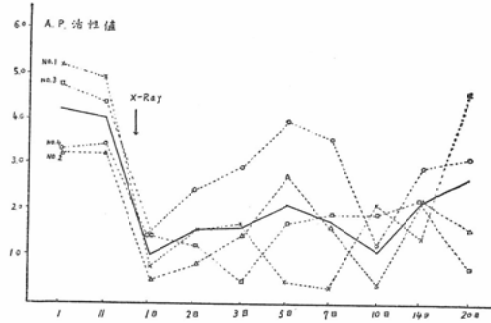


図6-1 全身照射 450r

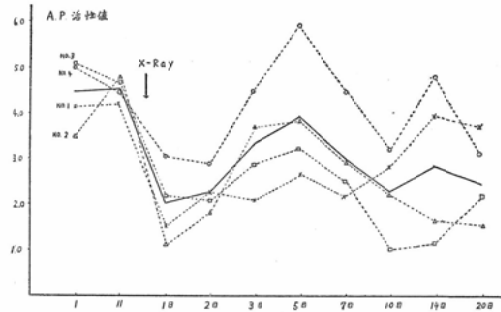


No. 2 及び No. 3 は全経過を通じて有意の変動を認めなかった。

4. 全身照射 450r

表6 及び図6-1 に示す如く、照射後24時間に於て血清 A.P. 活性値は何れも急速且つ高度に低下して 1.0以下となるものがあり、次いで5日頃には軽度の上昇が見られ、再び10日前後に低下して全体としてW字形の推移を示す。白血球数は照射後5日迄はすべて著明に減少するが、No. 2 のみは照射後1日に著しい増加を示した。

図6-2 肝臓部遮蔽全身照射 450r



肝臓部を遮蔽して同様に全身照射を行った成績

表6 全身照射 450r

	照射前		照射後							
	I	II	1日	2日	3日	5日	7日	10日	14日	20日
No. 1	5.2 6450	4.9	0.8 1500	1.6 2300	1.8 2650	0.5 1600	0.4 2250	2.2 5750	1.5	4.7
No. 2	3.3 5200	3.3	0.5 10700	0.9 3750	1.5 2800	2.8 2650	1.7 2200	0.4 4650	2.3	1.6
No. 3	4.8 9900	4.4	1.5 7600	1.3 3550	0.5 3100	1.8 1200	2.0 3050	2.0 3000	2.3	0.8
No. 4	3.4 5000	3.5	1.5 4300	2.5 2450	3.0 2050	4.0 1250	3.6 1400	1.8 2100	3.0	3.2
平均値	4.2	4.0	1.1	1.6	1.7	2.3	1.9	1.6	2.3	2.6
肝 臓 部 遮 蔽										
No. 1	4.2 7550	4.3	1.6 7000	2.3 7200	2.1 8650	2.7 7400	2.2 8850	2.8 7100	3.9	3.7
No. 2	3.5 5700	4.8	1.1 3100	1.8 3600	3.7 3700	3.8 3800	2.9 3050	2.2 4350	1.6	1.5
No. 3	5.1 7400	4.7	2.2 3250	2.1 2750	2.9 2500	3.2 3900	2.5 5750	1.0 5650	1.1	2.2
No. 4	5.0 8350	4.5	3.1 5500	2.9 3550	4.5 4400	5.9 4300	4.5 1800	3.2 3350	4.8	3.1
平均値	4.5	4.6	2.0	2.3	3.3	3.9	3.0	2.3	2.9	2.6

表7 正常人血清A.P.活性値

	年齢性別	血清A.P.活性値		
		I	II	III
No. 1	31♂	5.0	5.2	4.5
No. 2	31♀	5.3	5.5	6.0
No. 3	28♀	8.2	7.2	8.0
No. 4	29♀	5.9	5.5	6.0
No. 5	31♀	6.5	6.9	6.3
No. 6	27♀	7.1	6.0	6.0
No. 7	18♀	4.7	4.9	4.5
No. 8	24♀	4.5	4.5	4.2
No. 9	19♀	6.1	6.0	5.0
No. 10	24♀	5.9	5.0	6.2

は表6及び図6-2に示す如く、非遮蔽群と変化の傾向に著しい相違は認め難いが、前者に比較して24時間後の低下は若干軽度であり、また5日後の増加がやや強い様に思われる。

5. 正常人並びにX線治療患者の血清A.P.活性値は表7及び表8に示す通りである。成績の判定は2.0単位以上の低下を示すもの(低下 \pm),

1.5~2.0単位の低下を示すもの(低下+), 1.5単位以下の低下を示すもの(低下 \pm), 増強するもの(増強+)の4種に分けて行つた。これに属する例数は最前者より順次に3例, 5例, 5例, 最後者2例である。然し活性値の変動は必ずしも照

表8 X線治療患者に於ける血清A.P.活性値の変動

	年齢性別	診断	照射部位並びに照射方法	血清A.P.活性値			判定
				I 照射前	II 照射中間時	III 照射終了時	
No. 1	53♀	子宮頸部癌術後	断端部及び子宮旁組織, 4門分割照射	8.1	6.3 (5,000 r)	6.9 (10,000r)	低下(+)
No. 2	65♀	♀	♀	6.8	4.9 (5200r)	5.8 (10,400r)	低下(+)
No. 3	45♀	♀	♀	6.3	4.9 (")	4.4 (")	低下(+)
No. 4	78♀	♀	♀	12.8	7.3 (4400r)	7.5 (")	低下(++)
No. 5	58♀	♀	♀	6.0	4.6 (5200r)	4.4 (")	低下(+)
No. 6	50♀	♀	♀	6.8	6.1 (")	5.5 (")	低下(±)
No. 7	55♀	♀	♀	11.8	9.2 (")	8.4 (9,300r)	低下(++)
No. 8	61♀	♀術後再発	♀	5.7	6.5 (")	5.7 (10,400r)	増強(+)
No. 9	70♀	陰癌	腔壁及び子宮旁組織, 4門分割照射	6.0	6.1 (")	5.0 (")	低下(±)
No. 10	56♂	睾丸腫瘍術後	手術部及び鼠径, 後腹膜リンパ腺, 5門分割照射	4.7	3.6 (")	3.8 (")	低下(±)
No. 11	42♀	乳癌術後	胸壁及び腋窩, 鎖骨上下窩リンパ線, 3門分割照射	4.9	4.0 (3000r)	4.5 (6000r)	低下(±)
No. 12	48♀	♀	♀	5.3	5.3 (")	4.9 (")	低下(±)
No. 13	44♂	全身性皮膚肉腫	胸壁及び大腿部, 2門分割照射	7.7	6.7 (4000r)	6.0 (8000r)	低下(+)
No. 14	64♀	食道癌	食道中部, 廻転照射	9.9	/	6.4 (9600r)	低下(++)
No. 15	65♀	卵巣腫瘍術後再発	下腹部, 4門分割照射	5.0	5.6 (5000r)	5.4 (10,000r)	増強(+)

射線量に比例していないので、2回の測定の中、変化の著しい何れか一方を採つた。

IV 総括並びに考按

1. 測定方法について

血清A.P.の測定に使用する基質は現在数種のものが知られているが、 β グリセロリン酸ソーダを用いる方法は1930年 Kay が始めて行い、その後

Bodansky によつて略々確立され、Shinowara 等によつて測定条件に多少の変異が加えられて、今日最も広く用いられている方法である。

本法によるA.P.活性値の測定は、一定pHの基質緩衝液中で酵素作用によつて加水分解された無機リンを定量するものであるが、通常まずリンモリブデン酸とした後に還元し、モリブデン青による

比色法が行われる。従つて還元作用の強弱が方法の鋭敏度を左右し、また発色の安定性にも関係する。Bodansky や Shinowara 等は最も鋭敏度の高い SnCl_2 を用いているが、試薬の力価を一定に調整する上に於いて技術的な困難があり、更に鋭敏度が余りに高過ぎる為に動物を用いて行う長期にわたる観察に於ては、軽度の変化が過大に表現されて、成績の判定に困難を来し易い。この様な諸点を考慮して本実験では、還元試薬として内外の文献に最も多く認められる $1 \cdot 2 \cdot 4$ アミノナフトールスルホン酸を使用した。これは前述の SnCl_2 を用いる方法を微量定量法とすれば、半微量定量法であり、吉川²⁰⁾は Shinowara-Jones-Reinhart 氏法に於て Fiske-Subbarow 氏法の無機磷定量を代用して何等差支えはないと述べている。

事実、磷酸基準液を用いて行つた数回の予備実験並びに標準曲線の作成に於て、その再現性のすぐれている事を確め、適度の鋭敏度を有する事が確認されたので、本法による実験を行つた次第である。

2. 血清 A.P. 活性値の正常値について

本実験に於ける正常家兎血清の A.P. 活性値は 2.0~5.0 単位の範囲にあり可成り広範囲にわたるが、各動物については照射前測定値並びに対照実験に於て明らかな如く、略々一定した値を示して大なる変動はない。然し時には 1.0 単位以上の変化を認める事もあるが、数回測定すると略々平均した値を示す様に思われる。

宇都宮は本実験と略々同様な方法で正常家兎血清の測定を行い、平均 2.45mg/dl と云い、更に年間、月間、及び 1 日間に於ける変動についても調査し、A.P. 活性値は年間四季を通じて特定の影響を受けないと述べている。また 1 日の変動については a.m. 8, p.m. 2 及び p.m. 8 に測定を行い、p.m. 2 に於て、A.P. 活性値の軽度の上昇を認め、これは午前に与えた食飼の影響であるとしている。その他 Bodansky²¹⁾ は食飼性過血糖に於ける血清 A.P. の増強を、Ludewig & Chanutin, Weil & Russell²²⁾ 或いは Madson & Tu-

ba²³⁾ は飢餓状態に於ける減少を報告している如く、血清 A.P. は食餌によつて強い影響を受けると思われるので、本実験に於ける採血はすべて空腹時に施行し、食餌は採血終了後 1 日 1 回とし、常に一定量を与えた。

次に正常人の血清 A.P. 活性値は凡そ 4.0~8.0 単位にあり、屢々 1.0 単位以上の増減を示すが、2.0 単位以上に及ぶ事はなく、男女の差は認めなかつた。吉川は本法による正常人の値は 2.0~9.0 単位と述べている。

3. 血清 A.P. 活性値の消長について

正常血清に於ける A.P. の起源は今日尙明らかでないが、主として骨質、小腸粘膜、肝臓などが研究の対象になっている。骨質についてはその Osteoblast が Phosphatase 生成に関与すると云う Robison²⁴⁾ の報告に基いているが、彼は Phosphatase は化骨現象に意義あるものと述べている。小腸粘膜については Madson & Tuba などの業績があり、Flock & Bollman²⁵⁾ は A.P. は小腸のリンパ路を介して血流に入ると述べている。肝臓については Oppenheimer²⁶⁾ Moyson²⁷⁾ ら多数の知見があるが、Moyson は血清 A.P. には親和定数の異なる 2 種の酵素が認められ、その大部分は親和定数 ± 550 で肝臓より抽出した A.P. の親和定数に等しく、また肝臓通過後の血液は他部より同時に採取した血液の活性値に比較して明らかに高いと述べ、肝細胞の A.P. 造成を主張している。

従つて血清 A.P. の変動は主として骨質、小腸粘膜、肝臓などに及ぼされる影響によつて惹起される事が多く、1930年 Roberts²⁸⁾ は悪性腫瘍、食血、糖尿病などを含めた広範な疾患について、初めて血清 A.P. の測定を行い、変形性骨炎及び閉塞性黄疸に於て特異的な上昇を認め、後に閉塞性黄疸と肝細胞性黄疸の鑑別診断に用い得る事を明らかにした。この問題について Sherlock²⁹⁾ は肝細胞性黄疸に於ける血清 A.P. の増強は King-Armstrong 単位で 10~30 単位であるが (正常 3~13 単位)、閉塞性黄疸では 30~100 単位以上に達すると述べているが、閉塞性黄疸に於けるこの様

な広範な「ばらつき」は、閉塞の程度や肝細胞の障害度の差異に起因するものと考え、その他黄疸を伴わない肝疾患についても、Gibbons³⁰⁾は腫瘍の肝臓転移に於ける Hyperphosphatasemia を報告し、Popper^{31),32)} Bullard³³⁾ Ropoport³⁴⁾らは肝硬変や肝炎に於ける上昇を述べている。

この様な肝、胆道系疾患に於ける血清 A.P. の上昇は実験的にも或る程度証明されており、Hard & Hawkins³⁵⁾は総胆管結紮家兎に於て血清 A.P. や臓器 A.P. の変動を逐日的に観察し、血清に於ては術後48時間に血清ビリルビンと平行して著しい増加を来し、数日後に急速に低下して慢性障害に移行すると述べている。その他クロロホルムや四塩化炭素の投与による家兎の肝細胞障害に於ても血清 A.P. は増加すると云われている。

以上述べた如く、血清 A.P. 活性値の増強に関する現在迄の業績は非常に多く、その臨床的意義については増強に対してのみ論ぜられており、これに反して活性値の低下に関する知見は、X線照射の影響を除いては僅かに散見される程度である。即ち Ludewig & Chanutin は X線照射に於て見られる様な A.P. 活性値の低下を来す他の要因として、飢餓、下垂体別出術、ACTHの投与、中性子全身照射の4項を挙げているに過ぎない。下垂体別出による影響について Li³⁶⁾らは広範な内分泌障害による発育停止或いは体重減少が直接原因であろうと述べ、この場合副腎の影響は他の強い変化によつて覆いかくされたものであると説明している。

X線照射の影響について

肝臓障害に於ける血清 A.P. の変動は、Popper が述べている如く他の酵素と異つた傾向を示すと云われ、彼は血清に含まれるところの肝臓に由来する多くの酵素は殆どすべての形の肝臓障害に於て低下するが、A.P. は反対に増加すると云っている。

而して放射線による肝臓障害については、前述の如く成績は不一致な点が多く、また肝臓は放射線に対して比較的低感受性であるとされているが、福田が示した如く或る線量以上を与えるなら

ば、肝臓障害を惹起させ得る事も亦知られている。本実験のすべての照射例に於て果して肝臓障害を惹起したかどうかと云う事は、或る程度病理学的変化との関連に於て述べる必要があるが、少くとも肝臓部に局限せる一時大量照射及び分割照射に於ては、Tsukamoto, Bollinger & Inglis, 福田等が他の方面に於て報告した結果に徴して、充分な障害量であると云う事が出来ると思う。

この様な状態に於ける血清 A.P. 活性値の変動は、Popper が殆どすべての肝臓障害に於て増強すると述べているのに反して、照射線量に応じて明らかな減少が観察された。即ち肝臓部2000r 一時照射では血清 A.P. 活性値は略々一定の減少傾向を示すが尙著明でなく、4000r 照射では半数に一時的な強い増強を認め、全例が著しい減少を示し、1000r では軽度の減少と回復が認められて変化は可逆性であつた。分割照射に於ても線量の増加に伴つて活性値は低下し、これは別表に示した肝臓部分照射の部分機能に及ぼす影響と比較して略々同様な傾向が見られ、特に色素排泄能やプロトロンビン産生能の変動とよく一致している。然し乍ら以上の成績から肝臓局所照射によつて血清 A.P. に影響を及ぼすには、生物学的な線量としては非常な大線量を必要とする様に思われる。

かくの如く放射線による肝臓障害に於ては、一般的な肝臓障害とは逆に血清 A.P. は減少の傾向を示し、この事は細胞に対する放射線の作用が萎縮、変性、壊死などの退行性変化を主とするに反して、活性値の増強を来す多くの肝臓障害は肝炎、肝硬変、肝腫瘍の如く増殖性変化を主とする事による差異と考えられる。永井は放射線による肝臓に起り得る病理学的変化として、大線量を受けた場合には比較的早期に肝細胞の集団的並びに個々の急性細胞死を来し、これに次ぐ線量では比較的少数の細胞死を来すと推定しており、又これらに続いて遷延性に2次の細胞死が起ると述べている。

4000r 一時照射に於て示した血清 A.P. 活性値の一時的な上昇については、組織学的な検索を行

う事が出来なかつたので確実なる論拠はないが、高度の肝細胞障害によつて胆道閉塞を起したのか、或いは急激なる機能障害に先行する一過性の機能亢進によるものと推定される。又前述した Hard の実験的閉塞性黄疸に於て、血清 A.P. 活性値が術後48時間から96時間に著明に増強し、続いて急激に低下するパターンに酷似している点からも、胆道閉塞の可能性が一層強く想像される。

次に後肢4000r 一時照射に於ける血清 A.P. 活性値の変動は、照射前に比較的高い値を示した2例に於て、照射後1週間頃より軽度の減少が見られたが、他の2例には全く変化を認めず、この成績より肝臓を含まない他部の局所照射が遠隔作用によつて血清 A.P. に影響を及ぼすとは考え難い。福田は X 線の肝臓部分機能に及ぼす影響の研究に於て、同様な条件で大腿部照射による影響を調査したが、その大半に於て障害を認めなかつた。

$1/2$ 半致死量の全身照射及び肝臓部被覆全身照射に於ける血清 A.P. 活性値の変動は、局所照射の成績と比較して著しく異つた傾向を示し、何れも照射後24時間に於て著明の減少を認めた。

全身照射の血清 A.P. に及ぼす影響については、既に宇都宮、Ludewig & Chanutin らの業績があり、宇都宮は家兎の全身に30rから800r迄の数種の X 線照射を行い、50r 以上に於て線量に応じた著しい活性値の変動を報告し、照射後24時間に急激な減少と3日後に著明の増強があり、略々半月後には正常に復すると述べている。而もこれらの推移は末梢白血球数の変動と密接に関連し、両者は互に反比例して増減するので、全身照射による A.P. 活性値の増強は白血球の破壊並びに血清中への遊離による X 線の直接作用と解釈している。

私は本実験に於てこの様な白血球数との関連について追試を試みたが、かかる両者の関係は表6に示す如く全く観察されなかつた。而してこの様な成績の相違は、放射線による白血球の変化が照射線量によつて、また骨髓系並びにリンパ系細胞の占める百分率によつてその様相を異にする点、

及び流血中の成熟した白血球が放射線によつて容易に直接破壊されるとは考えにくい点より筆者の支持し難いところである。Ludewig & Chanutin はラツテに X 線全身照射を行い、血清 A.P. は 500r では照射後1日に軽度増強し5日後には低下すると述べ、300r では3日後に軽度の低下をのみ認めている。この様な全身照射に於ける血清 A.P. の変動は全身性の複雑な反応によるものと推察されるが、肝臓に対しては放射線の直接作用のほかに、全身性の2次的な作用の負担がかかる事も想像にかたくない。かかる意味に於て肝臓部を被覆した全身照射の実験を併せ行つたが、その成績は予想した如く非被覆群に比較して本質的な傾向の相違は認められず、僅かに全体の反応が軽減されている程度である。従つて先の肝臓部局所照射に於ける変化の出現に要した線量並びに時間的経過より考えて、全身照射に於ける肝臓被覆の効果は直接作用の除外ではなくて単なる容積線量の減少と考えられ、全身照射によつて惹起される血清 A.P. の変化が肝臓障害に主因をなしていると仮定しても、それは肝臓に対する直接的な放射線の作用によるものではなくて、全身反応に基く間接的な作用が強く負荷されたと解釈すべきであり、既に Rother, 永井等は或る種の肝臓の変化をこの様な放射線の間接作用に基いて説明している。

X 線治療患者に於ける影響について

正常人 A.P. 活性値の変動と比較して、2.0 単位以上の低下(低下 \pm)は比較的有意義と考えられ、No. 4, No. 7, No. 14の3例がこれに属する。然しこれらは何れも照射前活性値が正常範囲を逸脱しており、既に何らかの障害(肝臓障害?)が存在していたと推察され、障害時に増加する Excess A.P. は X 線照射の影響を受け易いと思われる。(低下 \pm)は正常範囲よりやや強い低下を示すもので5例あり、(低下 \pm)、(増強 \pm)は殆ど正常範囲の低下或いは増強を示すもので7例を含む。従つて全体としては軽度低下の傾向が見られるが、この成績から上腹部を含まない X 線治療が患者の血清 A.P. に影響を及ぼすとは云い

難いと思われる。

照射線維中に直接肝臓を含まない様な種々の放射線治療に際して、果して肝臓が2次的障害を受けるかどうかと云う事は臨床上極めて重要な事であり、既に福田、永井、Bromeis³⁷⁾、Snavely³⁸⁾から多数の報告がある。然しその結果は検査方法や検査時期の相違によつて可成り区々であり、尿ウロビリノーゲンや色素排泄能の陽性率が最も高いが、本実験の如く結果が明らかでないものも多い。然し諸家の見解は肯定的意見が強く、放射線治療患者の肝臓機能については、照射期間中は勿論、照射終了後も可成り長期にわたつて監視の必要があると考える。

V 結 論

1. 肝臓部局所照射による血清 A.P. 活性値の変動は、線量の増加に応じて低下の傾向が見られた。

2. 然し活性値の低下を来すに必要な線量は極めて大量であり、肝臓部一時照射では、2000r 以上、分割照射では6000r 以上に於て始めて著明となる。

3. 肝臓部4000r 一時照射では半数に於て、一過性に A.P. 活性値の著しい増強を示した。

4. 後肢照射では血清 A.P. 活性値に有意の変動を認めなかつた。

5. 全身照射では血清 A.P. 活性値は早期に極めて高度の低下を来した。又肝臓部遮蔽全身照射は非遮蔽群と比較して本質的な相違を認めなかつた。

6. X線治療患者(上腹部以外)の血清 A.P. 活性値は、全体として軽度低下の傾向が認められたが、殆ど正常範囲の低下である。

拙筆するに当り御指導と御校閲の労を賜りました京都大学福田正教授に厚く御申礼申し上げます。又本学赤木弘昭教授、山路助教授はじめ教室員各位の御支援を感謝致します。

本論文の要旨は第17回及び第18回日本医学放射線学会総会、並びに第19回大阪医科大学医学部総会に於て発表した。

文 献

1) Selden, M.: Fortschr. Röntgenstr. 7: 322,

1904. — 2) Rhoades, R.P.: In Histopathology of Irradiation. McGraw-Hill Book Co., N.Y., Tronto, London. 1948, p. 541~549. — 3) Hollaender, A.: Radiation Biology, McGraw-Hill Book Co., N.Y., Tronto, London. 1954, p. 986~988. — 4) Tsukamoto, R.: Strahlenther. 18: 320, 1924. — 5) Lüdin, M.: Strahlenther. 19: 138, 1925. — 6) Bollinger, A. & Inglis, K.: J. Path. Bact. 36: 16, 1933. — 7) Wilson, M.E. & Stowell, R.E.: J. Nat. Cancer Inst. 13: 1123, 1953. — 8) Wetzel, E.: Strahlenther. 12: 585, 1921. — 9) Case, J.T. & Warthin, A.S.: Am. J. Roentgenol. 12: 27, 1924. — 10) Rother, J.: Strahlenther. 27: 197: 1927. — 11) 福田正: 第12回日本医学放射線学会宿題報告 1953. — 12) 原子爆弾災害調査報告集, 日本学術会議編, 日本学術振興会刊 1953. — 13) Hempelmann, L.M., Lisco, H. & Hoffmann, J.G.: Ann. Int. Med. 36: 279, 1952. — 14) 宇都宮大典: 日医放会誌 16: 8, 866, 1956. 及び 16: 9, 917, 1956. — 15) 山田修: 日医放会誌, 15: 7, 585, 1955. — 16) Ludwig, S. & Chanutin, A.: Am. J. Physiol. 163: 648, 1950. — 17) 永井春三: 綜合臨牀 6: 7, 1317, 1957. — 18) 永井春三, 松田一: 最近医学 11: 7, 96, 1956. — 19) Shinowara, G.Y., Jones, L.M. & Reinhart, H.L.: J. Biol. Chem. 142: 921, 1942. — 20) 吉川春寿: 臨牀医化学 (I) 実験編, 協同医書出版社, P 292~305. — 21) Bodansky, A.: J. Biol. Chem. 104: 473, 1934. — 22) Weil, L. & Russell, H.A.: J. Biol. Chem. 136: 9: 1940. — 23) Madsen, N.B. & Tuba, J.: J. Biol. Chem. 195: 741, 1952. — 24) Robinson, R.: Biochem. J. 17: 286, 1923. — 25) Flock, E.V. & Bollmann, J.N.: J. Biol. Chem. 175: 439, 1948. — 26) Oppenheimer, M.J. & Flock, E.V.: Am. J. Physiol. 149: 418, 1948. — 27) Moyson, F.: Acta gastro-enterol. Belg. 14: 77: 1951. — 28) Roberts, W.M.: Brit. J. Exper. Path. 11: 90, 1930. — 29) Sherlock, S.: Diseases of the Liver and Biliary System. Blackwell Scientific Publication. Oxford. 1956, p. 30~34. — 30) Gibbons, T.B.: J. Am. Med. Ass. 164: (1)22, 1957. — 31) Popper, H. & Schaffner, H.: Liver. Structure and Function, McGraw-Hill Book Co., N.Y., Tronto, London, 1952. p. 46-51. — 32) Popper, H.: J. Am. Med. Ass. 150: 1367, 1952. — 33) Bullard, R.W.: Surgery 19: 379, 1946. — 34) Ropoport, S.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 62: 203, 1946. — 35) Hard, W. L. & Hawkins, R.K.: Anat. Rec. 106: 395, 1950-36) Li, C.H., Kalman, C., Evans, H.M. & Simpson, M.E.: J. Biol. Chem. 163: 715, 1946. — 37) Bromeis, H.: Strahlenther. 23:

687, 1926. — 38) Snavely, J.R., Bullington, R.
H. & Schlosser, T.V.: Arch. Int. Med. 92:

195, 1953.

Studies on the Radiation Injury of Liver
Part I. On the Serum Alkaline Phosphatase

By

Osamu Kusano

Department of Radiology, Osaka Medical College (Chief: Prof. H. Akagi)
(Director: Prof. M. Fukuda, Kyoto University)

For the purpose of researching the biological effect of radiation to the liver, the experiment was put in operation taking serum alkaline phosphatase as an index.

The mature rabbit was irradiated by X-ray of 0.87 mm Cu HVL, and the serum alkaline phosphatase activity was measured by Shinowara-Jones-Reinhart's method.

Further by the case of X-ray treated patient, same measurements were equally performed. The results were as follows.

1. As regards the activity by local irradiation to liver region, the decreasing tendency was observed in proportion to the X-ray dose during 1-3 weeks after irradiation. But the exceedingly large dose was necessary to decrease the value of activity. By single irradiation at more 2000 r, by fractional irradiation (250 r per day) at more 6000 r the decrease of the value was recognized. And by the case of 4000 r single irradiation, on about half the number of them remarkable increase of value of the activity was rapidly found.

2. By the irradiation of both limbs, the change of serum alkaline phosphatase activity was not remarkable.

3. By the total body irradiation of 1/2 half lethal dose, different from local irradiation of liver, serum alkaline phosphatase activity was decreased exceedingly at 24 hours after the irradiation.

But by the total body irradiation shielding liver region, comparing to the group that was not shielded, original difference was not seen.

4. The activity value of serum alkaline phosphatase by the X-ray treated case which excluded the upper abdominal region, comparing to the value before the irradiation, any remarkable difference was not seen between them.