

放射 性 腎 障 碍 に 関 す る 研 究

第 I 篇 成犬腎の X 線照射後におけるレノグラム変化

広島大学医学部泌尿器科学教室（主任：加藤篤二教授）

大学院学生 溝 口 勝

STUDIES ON RADIATION RENAL DAMAGES

I CHANGE OF RENOGRAM FOLLOWING X-RAY IRRADIATION
IN THE KIDNEY OF ADULT DOG

Masaru MIZOGUCHI

*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine**(Director : Prof. T. Kato, M. D.)*

1) Radiation renal damage was produced in 15 mongolian dogs, weighed 10 to 17 kg, by external X-ray irradiation of various dosages to the site of the left kidney. The renal functions following the irradiation was evaluated by renogram.

2) The experimental animals were divided into 5 groups. The doses of radiation to the 1st, 2nd, 3rd, 4th and 5th groups were 1000r, 1500r, 2000r, 3000r and 1000r daily for 3 days totalling 3000r respectively. The dosage of each irradiation was standard for the skin dose of the site of left kidney.

3) Renogram of the irradiated animals using ^{131}I -Hippuran showed a curve characterized by 3 different parts, namely the A-part which sharply rises in 20 to 40 seconds after injection, the B-part which follows and sustains the same level of the A-part and then rises abruptly until the maximum counts is obtained in 2 to 3 minutes and finally the C-part which falls gradually.

4) The kidney of irradiated side showed hypofunctions, corresponding to the dose of irradiation, which began with prolongation of excretory segment, followed by flattening of functional segment and increase in the maximum counts with subsequent decrease. Non-functional pattern became to be recognized in the 1st, 2nd, 3rd, 4th and 5th groups in about 40 weeks, 21 weeks, 16 weeks, 14 weeks and 30 days after irradiation respectively.

5) The kidney of non-irradiated side showed change of its renogram markedly around when the renogram of irradiated kidney became flat. Decreases in the functional segment and the maximum counts became first evident around 40 weeks after irradiation in the 1st group and around 18 weeks in the 2nd group. In the 3rd group excretory segment became prolonged in 12 weeks, while in the 4th group the changes were evident in the early irradiation period and showed non-functional pattern in 30 weeks. In the 5th group similar non-functional renogram was observed in 30 days.

6) The above mentioned changes on renograms of the irradiated and non-irradiated kidneys were progressive step by step.

7) It will be concluded to assume that performance of renography is worthwhile in evaluating separate kidney functions with simple and automatic means without complicated technique of GFR, RPF and RBF.

緒 言

近來X線やγ線治療が次第に普及し、悪性腫瘍の治療に大きな役割をはたした効果をあげている事は周知の事実である。しかしその反面、腫瘍近傍の正常組織もまた相当の放射線量を受ける事になるので照射に伴う深部組織の障害が当然惹起される。泌尿器科領域では従来腎組織は放射線感受性の低い組織と考えられ、Desjardin¹⁾ はリンパ組織、皮膚、肝等よりは放射線に反応しないと報告し、Bloom²⁾ は一般に動物実験などで 1500r 程度までの全身照射で、30日前後の観察期間では腎には強い形態学的変化も機能上の障害も起らないと述べている。しかし局所照射ではすでに Linser & Baermann³⁾ (1904) や Buschke & Schmidt⁴⁾ (1905) 等の家兎両腎のX線大量照射により蛋白尿を認めた実験より始まり、現在まで多くの実験により^{5)~8)}、比較的強度の変化が観察されている。即ち伊東⁹⁾ は家兎左腎に多量のX線を照射すれば腎機能障害を来し、遂には被X線照射腎の機能が廃絶される事を確認している。Bennett¹⁰⁾ によるとダイコクネズミの全身照射で、1000r で100日以上生残った全例に腎硬化がみられ、500r では約40%に同様の变化をしている。つまり腎組織も相当放射感受性の高い組織である事が明らかにされて来た。

しかしこれらの実験は比較的短期間の变化を追求したものであり、かつ機能の面から系統的に追求した報告は少なく、特に我国では少数の実験¹¹⁾¹²⁾¹³⁾や臨床報告⁶⁹⁾⁷⁰⁾をみる程度である。この観点に立って、当教室の浜田¹⁴⁾⁷¹⁾⁷²⁾は、家兎左腎にX線各種線量を体外照射して実験的に放射線腎障害を惹起せしめ照射後の腎機能を腎クリアランス法を用いて測定し、併せてその肉眼的組織学的変化を追求し、GFR, RPF, RBF, の照射後の上昇およびそれに続く下降、および腎組織学的変化とクリアランス値の関連について報告している。

一般に腎機能検査は総腎機能検査と分腎機能検査とに大別される。後者では従来より腎盂造影法、腎動脈造影法、尿管カテーテル法による

分尿試験、インジゴカルミン色素排泄試験等が行なわれて来たが、これらは泌尿器科的手技を必要とし、また患者に大きな負担を必要とする。ところが1956年 Winter¹⁵⁾ が放射性同位元素をトレーサーとして分腎機能を体外測定により容易に検出し得る方法、即ちラジオアイソトープレノグラム（以下レノグラム）を発表して、いらい本法は検査手技は簡単で、被検者に与える精神的・肉体的苦痛はほとんどなく、優れた方法として注目され発展して来た。しかし現在では、レノグラムの再現性の欠点、定量化の困難さ、および各検者のレノグラム解析法の複雑さ等により伸びなやみの現状である。かかる観点に立って著者はレノグラムの新しい応用法の一つとして、また放射性腎障害の長期間の分腎機能法による観察、各照射線量による差異等をレノグラムを利用してレノグラム曲線のどの部分から変化が起るか、一例腎照射後における腎機能の変化、非照射側腎の示す反応などについて成犬を使用し動物実験を行なったので以下報告する。

実 験 方 法

1) 実験動物

実験にはよく馴らした体重 10~17kg の雑種成犬合計15頭について実験した。

2) X線発生装置

広島大学医学部放射線教室に備付の東芝 KXC-18型を用いたがその照射条件は次の如くである。

一次電圧	179KV
二次電圧	200KV
二次電流	20mA
汙過板	0.5mmCu+0.5mmAl
半価層	1.48Cu
一分間「レ」線量	100r
皮膚焦点距離	40cm
放射門口	5cm×5cm

3) X線照射線量及び照射方法

被験成犬15頭を次の如く5群に分ちそのX線量は照射側腎に最も近き背部の皮膚表面照射量で表わした。

即ち第I群は左腎部 1000r 1回照射、第II群は同様左腎部に 1500r 1回照射、第III群には同じく左腎部に 2000r 1回照射、第IV群には同様左腎部に 3000r

1 回照射，第V群には 1000r 宛て 3 日間分割照射合計 3000r 照射の以上 5 群に分けた。

以上の如き X 線発生装置及び条件にて照射したが，その照射方法はまず犬をペントバルビタール 20mg/kg で静脈麻酔後，固定台上に腹臥位に固定した後，あらかじめ腎部と確認した背部皮膚に放射門口を密着せしめて前述の各 X 線量を照射した。腎確認の方法としては，Mendelsohn & Caceres²⁷⁾ が述べている如く触診法及び単純撮影法があるが，正確をきす為，あらかじめ後述の如くレノグラムを取つて最も正常な型を描く場所に印をつけ X 線照射を行なつた。

4) レノグラムについて

1956年 Winter¹⁵⁾ が ^{131}I -Diodrast を用いてその γ 線を体外計測する事に依つて分腎機能を検査する方法を発表して以来，基礎的な面では，Magnusson¹⁶⁾，Bodfish¹⁷⁾，Spencer¹⁸⁾，Krueger¹⁹⁾，Wax²⁰⁾，O'Coner²¹⁾，町田²²⁾，鷲海²³⁾，小川²⁴⁾，等臨牀的な面では Taplin²⁵⁾，Winter¹⁵⁾，Dennerberg²⁶⁾，Steraffon²⁷⁾，Poker²⁸⁾，Zum Winkel²⁹⁾，Abt³¹⁾，Nordyke³²⁾，Witcowski³⁴⁾，戸部³⁵⁾，久田³⁶⁾，南³⁹⁾，市川³⁷⁾，志田³⁸⁾，等による数多くの業績がある。使用薬剤についても，腎機能検査に使用されている物質はやはり腎より撰択的に排泄される性質を有するもので，殆んどが ^{131}I 標識化合物である。従来より Urokon²⁵⁾，Hypaque²⁶⁾，Miokon⁴⁰⁾，Renografin³¹⁾，Diodrast²⁵⁾，²⁶⁾，⁴⁰⁾，があり，その中でも Diodrast が最も多く使用されていたが， ^{131}I -Diodrast では投与量の 10~15% が肝へ分布するのに反し，肝摂取のない甲状腺への移行もない⁴³⁾ Hippuran⁴⁴⁾ の出現以来現在ではほとんど Hippuran が使用されている。最近では Energy などの点で ^{131}I の代りに ^{125}I の使用も一部では行なわれ⁴⁵⁾，その他 ^{51}Cr -EDTA (Ethylenediamine tetraacetate)， ^{131}I -DISA (2,6 Diiodosulfanilate) 及び ^{203}Hg -Neohydrin などの Renogram も比較検討されている⁴⁶⁾。

本検査に使用した ^{131}I 標識 Hippuran の構造は Fig. 1 に示す如くで Isotope 量などは昭和 39 年 10 月の商品为例にとれば放射能 0.135mc/ml，比放射能 0.444 mc/mg，濃度 0.303mg/ml でダイナボット RI 研究所より毎月購入したものである。装置は Scintillation counter, ratemeter 及び recorder からなる島津製作所製 γ ray spectrometer (ES-100) 2 台を使用し，spectrometer は 0.364MeV に調整し，時定数は 5 秒，記録紙の速度は 10mm/min にて測定した。又 Collimeter は円筒型のものを使用した。

実験成績

1) 正常動物のレノグラム

レノグラムは体重 10~17kg の雑犬を朝より絶食せしめた後，ペントバルビタール 20mg/kg を後肢外側静脈より注入後，固定台の上に腹臥位にて固定後，触診法にて一応の検討をつけた後，一応少量の Hippuran を静注して最も最高計数値の高い所に Scintillation Ditector を密着させ後肢外側静脈より ^{131}I -Hippuran を 0.5mc/kg の割合でこれを 0.4~0.5cc の蒸留水で稀釈後注入し，左右腎別々に記録し正常レノグラムを描くことを確認し，その背部に印をつけ以後の目標とした。

正常犬レノグラムは Fig. 2 の如く注射後 20~40 秒後より急激に上昇する部分，一旦停止の後再び急勾配に上昇し 2~3 分を要して最高計数値に達した後，徐々に下降を示す部分を呈している。このように 3 部分の特長な曲線に区別されているが，これらの曲線の各部分の表示について Winter¹⁵⁾ は最初の上昇部分を A，次いで最高に達する曲線部を B 部分，最後に下降する曲線部を C 部分と分類した。尚 A 部分と B 部分との境界点を A 点，最高計数点を B 点と呼ぶ。これらの部分の意義については最近に於いても尚種々の論議が交わされているが一般には，A 部分は腎血管及び周囲組織の血管を通る Radioactivity の最初の流れ，即ち主として腎血行状態を示し，B 部分は尿管腔，及び腎盂中に Hippuran を排泄する尿細管細胞の活動率を示すもので，C 部分は Hippuran が尿管から排泄されて腎盂に集り，それが更に上部尿管をへて膀胱に流れ去る状態を示すものと評価されている。又レノグラム評価の上で曲線上の各部分を簡明に表現する為に町田²²⁾ に従つて Fig. 3 の如く記号を付した。以上の如く分類後正常犬でレノグラム 10 例の平均値は Tab. 1 に示す如く T_A は 30 秒， T_B は 3 分， T_M は 4 分， T_H は 5 分以内， C_A は 30CPM， C_M 50CPM，以上であつた。

2) X 線左腎照射後に於けるレノグラムの経時的変化について

1, 第 1 群 (左腎 1000r 照射) dog No. 8. 21. 22. 照射直後に於けるレノグラムは Fig. 4 の如くであり，非照射側である右腎レノグラム計数値は Tab. 2 に示すように T_A 0.5', T_B 1', T_M 1.5', C_A 30, C_M 60, T_H 6' でまったく正常であるが，左腎は C_M 50, T_H 10' と多少排泄延長を認めている。しかし 2 日後には左腎右腎レノグラム共にまったく正常に復し，その上左腎 C_M が上昇し，むしろ機能増進が考えられる。その後 3 週より 8 週後のレノグラムは正常で著変

Table 1. Analysis of the renogram of normal dogs.

Case	T _A	T _B	T _M	T _H	C _A	C _M
1	0.5	3.0	3.5	4.5	40	65
2	0.5	1.5	2.0	6.0	45	70
3	0.5	1.5	2.0	5.5	37	60
4	0.5	1.5	2.0	5.0	30	50
5	0.5	3.0	3.5	4.0	30	75
6	0.5	2.5	3.0	4.0	40	75
7	0.5	2.5	3.0	3.5	45	80
8	0.5	2.0	2.5	4.5	35	85
9	0.5	2.0	2.5	5.0	40	75
10	0.5	2.0	2.5	4.5	30	60

を認めないが9週後になると、右腎レノグラムは正常であるが、左腎レノグラムは C_M 40, T_H 15' と最高計数値の低下と排泄の著明な遅延を認め、さらに11週も同様の变化であり、19週後では Fig. 5 の如く C_M の著明な低下を特長としている。以後30週後までは同じような変化であるが常に機能不全が進行性で40週後になると、右腎レノグラムも T_B 4', C_M 35 とB部分の延長と C_M の低下を認め、一方左腎レノグラムはすでに平坦な直線を描くに止まる。

2, 第II群(左腎 1500r 照射) dog No. 1, 2, 13

照射後2日のレノグラムは Fig. 6 に示す如く右腎は正常型を描くが、左腎は C_M 30, T_H 11' と C_M の低下と T_H の延長を認めている。しかし5日後には Tab. 3 の如く C_M 60, T_H 5' と正常に復している。しかし7週後では dog. No. 13 は左腎に於いて T_H 8' と T_H の軽度延長を認め、他の例でも、右腎には著変を見ないが、左腎に於いて C_M の低下と T_H の延長を認めている。その後13週後でも同様の变化を見、18週後に於いて始めて3例共右腎に於いて C_M

Table 2. Analysis of the renogram of 1,000r irradiated dogs.

Term	dog No.	T _A		T _B		T _M		T _H		C _A		C _M	
		right	left	right	left	right	left	right	left	right	left	right	left
1 day	8	0.5	0.5	1.0	1.5	1.5	2.0	6.0	10.0	30	30	60	80
	21	0.5	0.5	1.0	2.0	1.5	2.5	5.0	12.0	35	30	60	50
	22	0.5	0.5	1.0	1.5	1.5	2.0	5.0	10.0	30	45	60	50
2 days	8	0.5	0.5	1.5	1.2	2.0	1.7	5.0	6.0	30	45	65	70
	21	0.5	0.5	1.5	1.5	2.0	2.0	5.0	5.0	35	40	60	75
	22	0.5	0.5	1.0	2.0	1.5	2.5	5.0	5.0	35	40	65	70
2 weeks	8	0.5	1.0	3.5	4.0	4.0	5.0	7.0	8.0	20	25	60	60
	21	0.5	0.5	2.5	2.5	3.0	3.0	6.0	6.0	25	25	60	65
	22	0.5	0.5	2.0	3.0	2.5	3.5	5.5	6.5	30	35	60	70
9 weeks	8	0.5	0.5	1.5	3.0	2.0	3.5	4.0	15.0	35	25	65	40
	21	0.5	0.5	1.5	3.5	2.0	4.0	5.0	15.0	40	25	65	45
	22	0.5	0.5	2.0	4.0	2.5	4.5	5.0	14.0	35	30	70	40
19 weeks	8	0.5	1.0	1.5	2.0	2.0	3.0	4.0	11.0	32	20	60	25
	21	0.5	0.5	2.5	3.0	3.5	3.5	4.0	11.0	35	25	65	45
	22	0.5	0.5	2.0	3.0	2.5	3.5	4.5	12.0	30	30	75	40
30 weeks	8	0.5	1.0	2.5	2.5	3.0	3.5	4.5	13.0	30	25	65	30
	21	0.5	1.0	2.5	3.5	3.0	4.5	5.5	15.0	30	25	70	35
	22	0.5	1.0	3.0	4.0	3.5	5.0	6.5	15.0	35	20	70	45
40 weeks	8	0.5	0.5	4.0	—	4.5	—	9.0	∞	15	15	35	15
	21	0.5	0.5	4.5	—	5.0	—	12.0	∞	18	18	45	18
	22	0.5	0.5	5.5	—	5.5	—	9.0	∞	20	20	55	20

Table 3. Analysis of the renogram of 1,500r irradiated dogs.

Term	dog No.	T _A		T _B		T _M		T _H		C _A		C _M	
		right	left	right	left	right	left	right	left	right	left	right	left
2 days	1	0.5	0.5	2.0	2.0	2.5	2.5	4.5	11.0	35	20	65	30
	2	0.5	0.5	1.5	3.0	2.0	3.5	5.0	9.0	35	25	65	25
	13	0.5	0.5	2.5	2.5	3.0	3.0	5.0	13.0	30	20	55	35
5 days	1	0.5	0.5	1.0	2.5	1.5	3.0	4.0	5.0	30	30	55	65
	2	0.5	0.5	2.0	3.0	2.5	3.5	4.0	6.0	30	25	55	65
	13	0.5	0.5	2.5	2.0	3.0	2.5	5.0	5.5	30	20	65	50
7 weeks	1	0.5	0.5	2.5	3.5	3.0	4.0	6.0	8.0	40	30	65	45
	2	0.5	0.5	1.5	4.0	2.0	4.5	6.0	7.0	35	30	70	55
	13	0.5	0.5	2.0	3.0	2.5	3.5	7.0	8.0	60	40	90	70
13 weeks	1	0.5	0.5	3.0	3.5	3.5	4.0	6.0	7.0	40	35	65	70
	2	0.5	1.0	2.0	3.5	2.5	4.5	7.0	8.0	25	30	65	45
	13	0.5	0.5	2.0	4.5	2.5	5.0	6.5	8.0	35	30	80	60
18 weeks	1	0.5	0.5	3.5	∞	4.0	∞	15.0	∞	20	20	40	20
	2	0.5	0.5	4.0	—	4.5	—	14.0	—	25	20	50	20
	13	1.0	0.5	2.5	∞	3.5	∞	15.0	∞	20	30	40	30
21 weeks	1	1.0	1.0	6.0	—	7.0	—	9.0	—	25	20	45	20
	2	0.5	1.0	7.0	—	7.5	—	10.0	—	20	20	45	20
	13	0.5	0.5	5.0	—	5.5	—	9.0	—	20	20	40	20

40, T_H 15' と C_M の低下および T_H の著明な延長を認め始め、照射腎では Fig. 7 の如く計数値が段々に高値を示すという Pattern を示してくるが、dog No. 2 ではすでにA点までは上昇するが、それ以後、3部分を形成せず平坦な直線を描いている。21週後になれば右腎は T_B 5', T_M 5.5', C_M 40, T_H 9' と著明にいずれも延長及び C_M の低値を示し、左腎はすでに平坦な直線を描くのみでこの状態は30週後まで続いた。尚 dog No. 1 は照射後175日、No. 2 は110日、No. 13 は 340日後に死亡した。

3, 第三群 (左腎 2000r 照射) dog No. 6, 17, 23
照射後1日目では Fig. 8 の如く左腎レノグラムは右腎に比し最高係数値が低下している他は著変を認めない。6日後になれば Pattern は左右共にほとんど同型であるが、右腎の T_H が 6' であるのに反し、左腎のそれは 13' と照射側腎の排泄機能の延長が認められる。照射後3週頃では Tab. 4 に示す如く左腎は T_H が無限大となりC部分の延長がますます著明となるが、その後6週前後に於いて Tab. 4 の如く T_M 3', C_M 70, T_H 8' とやや回復して来ている。しかし照射後12週頃には Fig. 9 の如く右腎は T_H 20' とC部分の延長を認め始め、一方左腎では C_M 80 と最高計数値の高くなっているのが注目され、その上

T_B 6', T_M 7' とB部分の延長をも認める。その後16週頃には右腎は12週頃のレノグラムと大差を認めないが、左腎は Fig. 10 の如くさらに機能状態は低下し平坦な直線になっている。尚 dog No. 6 は照射後90日、No. 17 は 110日、No. 23 は80日後に死亡している。

4, 第四群 (左腎 3000r 照射) dog No. 7, 18, 30
照射後3日目では Tab. 5 に示す如く左腎は T_B 4', C_M 70, T_H 15' とC部分の延長を早くも認め、一方右腎に於ても T_B 7', C_M 50, T_H 20' 以上とA点より引き続き徐々にB部分の傾斜を示し7分を要して漸くB点に達し、その後の下降も極めて徐々に T_H の著明な延長を示した照射側の C_M が非照射側に比し高い。照射後7日目までは右腎では T_H 13' とC部分の延長が尚みとめられ、左腎も C_M 70, T_H 9' と C_M の高値と T_H の延長を認める。照射後3週のレノグラムは Fig. 11 に示す如く、左右腎共に同じような Pattern を描いている。その後6週目、9週目に於いても大体同様の変化を持続しているが、14週目頃になると照射側の最高係数値が低下し、すでに平坦な直線化し、18週頃より非照射側腎においても Fig. 12 の如くB部分もほとんど区別のつかないようなレノグラムを呈し、この状態は22週後でも大体同じであ

Table 4. Analysis of the renogram of 2,000r irradiated dogs.

Term	dog No.	T _A		T _B		T _M		T _H		C _A		C _M	
		right	left	right	left	right	left	right	left	right	left	right	left
1 day	6	0.5	0.5	1.5	2.0	2.0	2.5	6.0	6.0	60	30	70	50
	7	0.5	0.5	2.5	2.0	3.0	2.0	5.0	6.0	55	30	70	55
	23	0.5	0.5	2.5	2.5	3.0	3.0	4.5	5.5	55	35	75	65
6 days	6	0.5	0.5	3.0	2.0	3.5	2.5	6.0	13.0	30	30	50	60
	7	0.5	0.5	3.0	2.5	3.5	3.0	5.5	12.0	35	30	55	65
	23	0.5	0.5	2.5	1.5	3.0	2.0	6.0	14.0	40	45	75	70
3 weeks	6	0.5	0.5	3.0	2.0	3.5	2.5	9.0	∞	70	60	100	70
	7	0.5	0.5	3.0	4.0	3.5	4.5	8.0	12.0	55	45	90	80
	23	0.5	0.5	2.5	4.5	3.0	5.0	6.0	14.0	50	55	75	75
6 weeks	6	0.5	0.5	2.0	2.5	2.5	3.0	6.0	8.0	30	30	70	70
	7	0.5	0.5	4.0	4.0	4.5	4.5	5.5	7.0	30	35	65	80
	23	0.5	0.5	4.5	3.0	5.0	3.5	5.0	8.0	25	35	75	75
12 weeks	6	1.0	1.0	3.0	6.0	4.0	7.0	20.0	9.0	30	40	55	80
	7	0.5	0.5	4.0	5.5	4.5	6.0	18.0	17.0	35	25	65	65
	23	0.5	0.5	4.5	5.5	5.0	6.0	20.0	15.0	20	30	70	65
16 weeks	6	1.0	1.0	3.0	—	4.0	—	13.0	—	30	25	50	25
	7	1.0	0.5	5.5	—	6.5	—	16.0	—	35	25	55	25
	23	0.5	0.5	6.0	—	6.5	—	19.0	—	45	30	65	30

Table 5. Analysis of the renogram of 3,000r irradiated dogs.

Term	dog No.	T _A		T _B		T _M		T _H		C _A		C _M	
		right	left	right	left	right	left	right	left	right	left	right	left
3 days	7	0.5	1.0	7.0	4.0	7.5	5.0	20	15	30	40	50	70
	18	0.5	0.5	5.0	6.0	5.5	6.5	18	15	35	45	65	80
	30	0.5	0.5	5.5	4.0	6.0	4.5	20	14	35	50	80	80
7 days	7	0.5	1.0	2.5	2.0	3.0	3.0	13	9	40	50	50	70
	18	0.5	0.5	2.5	2.5	3.0	3.0	12	9	35	35	55	85
	30	0.5	0.5	3.5	2.5	4.0	3.0	13	12	20	35	70	70
3 weeks	7	1.0	1.0	9.0	7.0	10.0	8.0	20	20	50	40	80	85
	18	0.5	0.5	8.0	8.0	8.5	8.5	18	20	45	40	70	90
	30	0.5	0.5	9.0	8.5	9.5	9.0	16	19	40	45	75	80
6 weeks	7	0.5	1.0	5.0	7.0	5.5	8.0	20	20	35	40	60	70
	18	0.5	1.0	8.0	7.0	8.5	8.0	20	∞	30	45	65	70
	30	0.5	1.0	9.0	5.5	9.5	6.5	18	∞	25	30	75	80
9 weeks	7	0.5	0.5	5.0	5.0	5.5	5.5	∞	∞	30	40	55	75
	18	0.5	1.0	8.0	10.0	8.5	11.0	20	∞	25	25	65	70
	30	1.0	1.0	6.0	9.5	7.0	10.5	18	∞	40	40	75	80
18 weeks	7	1.0	1.5	9.0	—	10.0	—	∞	—	30	30	50	30
	18	0.5	0.5	12.0	—	12.5	—	∞	—	25	25	55	25
	30	0.5	1.0	10.0	—	10.5	—	∞	—	20	25	65	25

るが、30週後になると Fig. 13 に示す如くほとんど平坦な直線に近い状態になっている。

5, 第V群(左腎1000r×3日間) dog No. 3, 4, 5
照射後2日目のレノグラムですでに, A, B, C, 各部分を認めない平坦な直線状を左右腎共に示したが, この時期は照射犬自体ひどい宿酔の状態であった。照射後8日目には Fig. 14 に示す如く一応の腎機能の回復が示唆されるが左腎レノグラムはやはり平坦な直線を示している。この状態は16日後に於いても続き, その後照射後30日に於ては Fig. 15 の如くすでに左右腎共に平坦な直線を呈している。照射犬の内 No. 3 は照射後22日, No. 4 は42日, No. 5 は16日で死亡している。

総括並びに考按

元来実験的放射性腎障碍の研究においてその照射線量によって、障碍の程度および障碍の発現の遅速が出てくる。一般に大量照射した Page⁴⁹⁾等, Smith⁵⁰⁾等, Redd⁸⁾, 浜田¹⁴⁾, 伊東⁹⁾, の実験では早期に腎障碍を認めているが, 照射線量が多いと長期間観察するには動物の死亡率が高いために適当でないとしている。Luxton⁵¹⁾ は人間の場合は2300r にて腎機能の失墜を認め, 伊東⁹⁾ は長期間観察するには家兎腎体外局所照射の場合1800r 位が理想的であると, 浜田¹⁴⁾ も1500r から最大3000r までで充分であるとしている。事実小線量照射においても, 例えば Bennett¹⁰⁾ 等は低酸素下で1000r の全身照射後生残ったダイコクネズミの全例に腎硬化を認め, 500r の照射でも約40%に高血圧の起こる事を確認している。Upton & Furth⁵²⁾ も630r 全身照射後生残ったハツカネズミの50%に腎硬化を認め, Moser & Sarre⁶⁸⁾ は家兎において500r から腎性高血圧が起こり, 2000r で放射性腎炎, 3000r ではほとんどすべてに腎機能失墜が起こると述べており, その他 Anapol & Glaubeck⁵⁴⁾, Hallcraft⁵⁵⁾等, Lamson⁵⁶⁾ も同様の变化を報告している。かつ Hartmann⁹⁾ 等は腎機能の面より照射後の時期を急性期(照射後1週以内), 亜急性期(照射後1週~4カ月迄), 慢性期(照射後4カ月以上)と分類しているが, 線量差における腎障碍の差異については充分説明していない。また浜

田¹⁴⁾も腎変化と腎クリアランス値は比較的良く関連を示しているが, 照射線量の大小によるこれらの変化の差異は1500r と3000r 照射とでは余り著明な差を認めなかったとしている。即ちこれらの実験がすべて腎クリアランス法, 血圧, 血清理化学的变化, 腎の肉眼的組織学的変化によって結果を左右しているためで, 非照射腎機能についての充分な解明が行なわれずに, 総腎機能検査によっているためである。しかし今回著者はレノグラムを使用する事により, 両側の腎機能を別々に同時に追及する事によって, 照射腎と同時に非照射腎の機能変化が各線量によってどのように変化するかを知る事が出来た。即ち定性的比較のため, 各レノグラムを補正してまとめてみれば Fig. 16, 17, 18, 19, 20 の如くになり, 各線量によってかなり異なったレノグラム変化を得ている。もちろん1000r, 1500r 照射例においては個体差が見られたけれども, 照射側腎レノグラムが平坦な直線を描く即ち nonfunctional pattern を呈するまでの期間もI群では40週後, II群では21週後, III群では15週, IV群では14週, V群では5週後と各線量に応じて nonfunctional pattern に至る期間が短くなる。また照射後には一時的機能低下が認められるが, 2~3日で元に復し, 特に1000r 照射したI群では, 逆に照射腎レノグラムにおいて機能亢進像を認めるが, この機能回復の状態もIV, V群においてはまったく正常の状態までは回復せず, かつIIIおよびIV群において照射側のC_Mの高いのが特長である。非照射腎レノグラムの変化についても, I群では40週以上即ち1年近くなってようやくB部分の延長とC_Mの軽度低下を見るだけであるが, II群になれば18週後頃, 即ち, 照射腎レノグラムが nonfunctional pattern を示す頃にI群と同じ程度の変化を認め, III群では照射後12週頃よりC部分の延長を認め始め, IV群では照射直後よりB部分とC部分の延長が始まり以後進行性に進展し, 30週後には nonfunctional pattern を呈するようになる。V群において照射後30日後にはすでに nonfunctional pattern を呈している。即ち照射線量に応じて対側腎の

変化も高度になってくるし、機能低下に進んで行く状態も常に進行性である。

放射性腎障害におけるレノグラムについては Winter も Radioisotope Renography⁵²⁾なる著書の中では何れも触れていないが、Zum Winkel²⁹⁾ は腹部腫瘍でコバルト照射している患者について ^{131}I -Hippuran を用いたレノグラムで診断しているが、127 例中10例に経過観察中異常を認めている。また Quinn²⁴⁾ も放射線治療を行なった患者についてのレノグラムを検討した結果レノグラムは腹部照射の際の腎機能の診断に有用であったと述べている。柳沢⁵⁸⁾等は家兎の左腎に 1000r, 2000r, および 5000r の1回照射を行ない照射後3週間の経時的レノグラムを取っているが、それによると 1000r 照射では照射後3週間後までではほとんど両側のレノグラム曲線に差は認めていない。2000r 照射では4日後より照射側並びに非照射側ともに C_M の低値を示し、同時に T_H の軽度の延長を認め、さらに 5000r 照射においては照射後5日目に照射側において非照射側より C_M は高く照射後2週間においてすでに左右両腎の高度な機能不全を指摘している。著者の実験でも前述の如く変化が観察されているが、これらの諸現象がいかなる機転によって生ずるかは尚不明の点が多い。元来X線照射の作用機転には直接作用と間接作用に大別されるが、間接作用に関しては種々論議のある所であるが、一応に各線量を問わず照射直後においては T_H の延長と C_M の低下を認め、これがI群およびII群であれば1週間以内に回復し、その上機能亢進状態を示し、その後徐々に進行性の機能低下状態となり、照射腎のレノグラムの腎血管容量は低下し、機能部分および排泄部分も平低化してくる頃になると非照射側も機能部分の傾斜の緩徐、排泄部分の延長、最高計数値の低下を認めてくる。しかし、III群、IV群、V群になると、直後に起った照射側レノグラムの変化もまったく正常には回復せず、進行性に変化を続け照射後1週ないし2カ月間にわたって非照射側より最高計数値の高値を持続する。この現象については平川⁶⁰⁾ は犬の実験で左腎にX線 1000r 3日間

連続照射後、初期の照射側の尿量と PAH のクリアランスの増加と、それに引き続き起こる尿量、 C_{PAH} の減少を認めている。また浜田^{14) 71)} ⁷²⁾も照射後3日から1週間頃にかけて一過性に GFR, RPF, RBF が上昇を示すことを認めている。この照射後初期の尿量の増加はレノグラム上では実験的にも最高計数値の上昇、B部分の短縮をきたすという報告が多く見られ^{24) 60)} ^{61) 62) 63) 64)}、これに起因するものと思われる。

一方対側腎の変化については、一般的には代償性変化のため機能の増加を認める如き傾向であるが、事実足沢等⁵⁹⁾は 1000r 照射した家兎右腎において secretory segment の急峻な上昇を認め機能代償をするような像を非照射側レノグラムにおいて示したと述べている。また伊東⁷⁴⁾も家兎 1800r 左腎照射において、膀胱鏡的検索により照射腎においては照射後30日目より尿量の減少を見、120日目頃に著明な減少を見ているが、非照射側では90日目頃より尿量の増加を見、さらに 3000r 左腎照射においては、照射側腎の尿量は20~30日目より減少し、60日目より著明の減少を見るが、非照射腎では45~90日目より尿量の増加を認めたと報告し、非照射腎の機能低下については何も述べていない。しかし浜田¹⁴⁾・加藤⁶⁵⁾は組織像より 1500r 以上の線量で対側にも組織学的変化を認めている。

この非照射側の変化は散乱線は直接線の少なくとも200分の1以下であり⁵⁸⁾、また一側腎に Ditector を当てた時に対側の腎からの影響を検査した町田²²⁾によれば散乱線の energy 分布は 300KeV 以下のもののみであるので、著者の使用した装置は γ 線 energy の 300KeV 以下を Cutoff する波高検別器を装着しているので反対側からの影響はほとんど無視して良いと考えられる。この変化については平川⁶⁰⁾・浜田^{14) 71) 72)}も言及しておらず、放射線腎障害について述べている鴛海²³⁾もこれには触れておらず、現在その障害の原因は不明の域を脱しない状態にあるが、この対側腎の変化に関しては、森谷⁶⁶⁾は家兎左腎レ線照射によって、照射後、2000r 照射では3時間目より、1000r照射では3~15時間目頃より、500r照射では24時間目頃より尿中

に自家抗原の一部が排泄される事を確認し、血清中に自家抗体産生を認め、この抗腎自家抗体が産生される頃になって非照射腎機能も侵されると述べている。さらにレ線照射腎エキスを作成し、これによって家兎腎が特異的に障害される事を立証し、左腎レ線照射により被照射腎組織が変性して生じた自家抗体がネフロトキシンとして照射側は勿論、非照射側腎に作用すると報告している、また木村⁶⁷⁾は腎臓乳剤の非経口の注入によって、腎臓乳剤の直接作用および時日の経過により生ずるネフロトキシン作用により萎縮腎を起こすと述べている。そして加藤⁶⁵⁾も家兎において、一側腎X線照射により非照射側腎も障害をうけ、程度は腎皮質に強く、これは自家抗体の産生と一致し同種抗体産生時期に腎に特異的に機能低下を見ておる。以上の如く対側腎の機能もかなり侵される事は確実であり、照射を直接うけた腎は障害をうけるが、非照射側腎においては、腎照射によって変性を来した腎組織が抗原となつて、抗腎自家抗体を産生しこれが細胞毒的に作用するが、照射線量の少ない1000r程度では1年たつても対側腎の機能が充分保たれているのは、その機能を侵す程には産生されないため、照射量が増加する程抗腎自家抗体の産生が著明で細胞毒的に強く作用してくるためではないかと思われる。

結 論

1) 体重 10~17kg の雑種成犬 15 頭について、X線の各種線量を体外左腎局所照射して、実験的に放射性腎障害を惹起せしめ照射後の腎機能をレノグラムを用いて、経時的に長期間経過を追求した。

2) 実験動物はこれを5群に分ち、第I群は1000r、第II群は1500r、第III群は2000r、第IV群は3000r、第V群は1000r ずつ3日間連続照射、計3000r照射群とした。照射線量はいずれも左腎部背部皮膚組織線量で表わした。

3) 各照射犬15頭の内、I群では最長318日、II群では340日、III群では110日、IV群では230日、V群では42日をもって斃死した。

4) これら被検動物の¹³¹I-Hippuranを使用

したレノグラムは注射後20~40秒後より急激に上昇するA部分、一旦停止の後、再び急勾配に上昇し2~3分を要して最高計数値に達するB部分、次いで徐々に下降するC部分に分けられる。また正常 T_A は30秒、 T_B は3分、 T_M は4分、 T_H は5分、以内 C_A は30CPM、 C_M は50CPM 以上であった。

5) 照射側腎は各線量に応じて機能低下を認め、まず excretory segment の延長をもって始まり、次いで functional segment の平低化、最高計数値の上昇、次いで低下を認め、I群では大体照射後40週、II群では21週後、III群では16週後、IV群では14週後、V群では30日後で nonfunctional pattern を示すようになる。

6) 非照射腎レノグラム変化は大体照射腎レノグラムが平低化する頃より著明になり、I群では40週後より始めて functional segment と最高計数値の低下を認め、II群では18週後より同様変化を見、III群では12週後より excretory segment の延長を見るが、IV群では照射初期より変化を起こし、30週後には無機能型レノグラムを呈し、V群では30日後には同じく無機能型レノグラムを呈した。

7) 以上照射腎、非照射腎レノグラムの変化は漸次進行性であった。

8) 以上の如くレノグラムによって簡単に進行性の腎機変化が、煩雑な GFR, RPF, RBF 等によらずに正確に両腎変化を自記描写出来る事は非常に価値ある事と考えられる。

稿を終るにあたって常に御指導下さり、又御校閲下さった恩師加藤教授に深く感謝致します。またはX線照射にあたって御援助いただいた放射線科小山教授、および御指導いただいた当教室石部講師に深謝します。

本稿要旨は第53回日本泌尿器科学会総会(仙台)において発表した。

参 考 文 献

- 1) Desjardin, A. U. : J. A. M. A., 83:109, 1939.
- 2) Bloom, W. : Histopathology of irradiation from internal & external sources. New York, 1948.

- 3) Linser, C., & Baermann, H. : Fortschritte Röntgen, **7** : 996, 1904.
- 4) Buschke, A., & Schmidt, H. E. : Deutsche Med. Wochenschr., **31** : 495, 1905.
- 5) Hartman, F. W., Bolliger, A., & Doub, H. P. : Am. J. M. Sc., **172** : 487, 1926.
- 6) Hartman, F. W., Bolliger, A., & Doub, H. P. : J. A. M. A., **88** : 139, 1927.
- 7) Mendelsohn, M. L., & Caceres, E. : Am. J. Physiol., **173** : 351, 1953.
- 8) Redd, B. L. : Am. J. Roentgenol., **83** : 88, 1960.
- 9) 伊東尚生：産婦人科紀要, **23** : 1, 1940.
- 10) Bennett, L. A., Chastain, S. M., Flint, J. S., Hausen, R. A., & Lewis, A. E. : Radiology, **61** : 411, 1953.
- 11) 田北鎮吉：近畿婦会誌, **15** : 230, 1932.
- 12) Tsuzuki, M. : Am. J. Roentgenol., **16** : 134, 1926.
- 13) 宮原通顯：日婦会誌, **32** : 337, 1937.
- 14) 浜田邦彦：泌尿紀要, **10** : 3, 1964.
- 15) Winter, C. C. : J. Urol., **76** : 182, 1956.
- 16) Magnusson, G. : Acta. Med. Scand., **166** : 35, 1960.
- 17) Bodfish, R. E., & Nicolas E. R. : Am. J. Roentgenol., **84** : 861, 1960.
- 18) Spencer, C. C., Callendine, C. W. & Vincent, L. J., Jr. : J. ab. clin. Med., **57** : 350, 1961.
- 19) Krueger, R. P., Scanders, A. P., De Maria, W. & Baylin, G. J. : Am. J. Roentgenol., **86** : 819, 1961.
- 20) Wax, S. H., & McDonald, D. F. : J. A. M. A., **179** : 140, 1962.
- 21) O'Connor, V. J., Libretti, J. V., & Grayhaek, J. T. : J. Urol, **86** : 276, 1961.
- 22) 町田豊平：日泌尿会誌, **52** : 971, 1961.
- 23) 齋海良彦：日医放会誌, **25** : 298, 1965.
- 24) 小川秋実：日泌尿会誌, **56** : 153, 1965.
- 25) Taplin, G. V., Meredith, O. M., Kade, H., & Winter, C. C. : J. Lab. Clin. Med., **48** : 886, 1956.
- 26) Dennerberg, T., Hansson, E., & Hedenberg, I. : Acta. Med. Scand., **166** : 351, 1960.
- 27) Steraffon, R. A., & Garcia, A. M. : J. Urol., **83** : 744, 1960.
- 28) Poker, N., Marshall, V. F., Becker, D. V., & Evans, J. A. : Am. J. Roentgenol., **84** : 866, 1960.
- 29) Zum Winkel, K., Becker, J., & Scheer, K. E. : Strahlentherapie, **116** : 489, 1961.
- 30) Zum Winkel, K., Scheer, K. E., & Kazem, I. : Brit. J. Radiol., **34** : 241, 1961.
- 31) Abt, A. F., & Balkus, V. A. : J. Urol., **85** : 95, 1961.
- 32) Nordyke, R. A., Riegler, R. G., & Strode, W. S. : Am. J. Roentgenol., **88** : 311, 1962.
- 33) Nordyke, R. A., & Tonchen, A. : J. A. M. A., **183** : 440, 1963.
- 34) Witcofski, R. L., Whitley, J. E., & Meschan, I. : Radiology, **76** : 621, 1961.
- 35) 戸部邦夫：金沢医理学叢書, **72** : 20, 1964.
- 36) 久田欣一, 川西弘, 戸部邦夫：Radioisotopes, **10** : 474, 1961.
- 37) 市川篤二, 新島端夫, 小川秋実：日泌尿会誌, **51** : 793, 1960.
- 38) 志田圭三 島崎淳・洞口竜夫・篠崎忠利・柴山勝太郎・高橋博朋：診断と治療, **52** : 1675, 1964.
- 39) 南 武・町田豊平・石橋晃・三木 誠：泌尿紀要, **5** : 269, 1958.
- 40) Winter, C. C., & Taplin, G. V. : J. Urol., **79** : 573, 1958.
- 41) Denneberg, T., & Hedenskog, I. : Acta. Med. Scand., **165** : 61, 1959.
- 42) Winter, C. C., Am. J. Roentgenol., **82** : 826, 1959.
- 43) Winter, C. C. : Correctable renal hypertension, 68, Lea & Febiger, Philadelphia, 1964.
- 44) Nordyke, R. A., Tubis, M., & Posnick, E. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. **103** : 497, 1960.
- 45) Winter, C. C., & Myers, W. G. : J. Urol, **88** : 100, 1962.
- 46) Winter, C. C. & Myers, W. G. : J. Nucl. Med., **3** : 273, 1962.
- 47) Reba, R. C., Wagner, H. N., & McAfee, J. G. : Radiology, **79** : 134, 1962.

- 48) Morgan, J. P., & Gillette, E. L. : Am. J. Vet. Res., **24** : 631, 1963.
- 49) Page, I. H. : Am. J. Med. Scien., **191** : 251, 1936.
- 50) Smith, L. H., & Boss, W. R. : Am. J. Physiol., **188** : 367, 1957.
- 51) Luxton, R. W., & Farr, R. F. : Brit. J. Radiol., **25** : 190, 1952.
- 52) Winter, C. C. : Radioisotope, the Williams & Wilkins Company, Baltimore, 1963.
- 53) Upton, A. C., & Furth, J. : Fed. Proc., **13** : 445, 1954.
- 54) Anapol, W., & Glaubeck, S. : Fed. Proc. **15** : 505, 1956.
- 55) Hallcraft, J. : J. Natl. Cancer Inst., **18** : 615, 1957.
- 56) Lamson, B. G. : A. M. A. Arch. Path., **66** : 322, 1958.
- 57) Quinn, J. L., Blake, I. D., & Wtcofski, R. L. : Radiology, **78** : 266, 1962.
- 58) 柳沢 融・中村守男・戸田 宏・足沢輝夫・曲淵参次 : Medical and Biology, **69** : 28, 1964.
- 59) 足沢三之介・柳沢融 : 岩手医会誌, **17** : 351, 1965.
- 60) 平川顯名 : 日医放会誌, **23** : 349, 1963.
- 61) Wedeen, R. P., Goldstein, M. H., & Levitt, M. F. : Am. J. Med., **34** : 764, 1963.
- 62) Isley, J. K., Baylin, G. J., Demaria, W. J. A., Sharpe, K. W., & Sanders, A. P. : Am. J. Roentgenol., **90** : 141, 1963.
- 63) Kretchmar, L. H., Greene W. M., & McDonald, D. F. : Surg. Gyn. & Obst., **117** : 733, 1963.
- 64) Dore, E. K., Taplin, G. V., & Johnson, D. E. : J. A. M. A., **185** : 925, 1963.
- 65) 加藤弘道 : 日医放会誌, **19** : 1293, 1959.
- 66) 森谷靖夫 : 日医放会誌, **18** : 917, 1959.
- 67) 木村次郎 : 実験医誌, **6** : 7, 1923.
- 68) Moser, F., Sarre, H., Hein, C., & Meiching, H. J. : Strahlentherapie, **114** : 76, 1959.
- 69) 小島国次 : 日本臨床, **22** : 109, 1964.
- 70) 三品 均・木村和衛・矢戸茂泰 : 日医放会誌, **20** : 2822, 1961.
- 71) 浜田邦彦 : 泌尿紀要, **9** : 411, 1963.
- 72) 浜田邦彦 : 泌尿紀要, **10** : 3, 1964.
- 73) 伊東尚生 : 産婦人科紀要, **22** : 1380, 1939.

(1966年6月17日受付特別掲載)

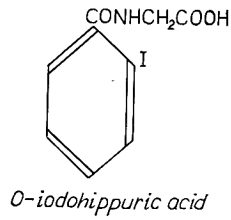


Fig. 1.

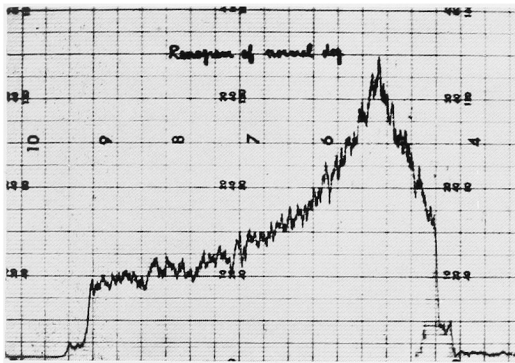


Fig. 2.

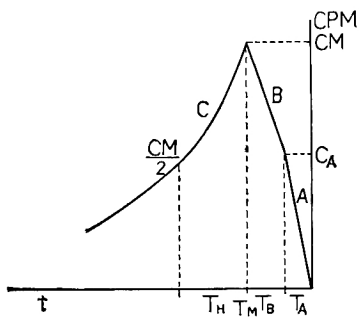


Fig. 3. Scheme of a normal renogram.

- A : vascular segment
- B : secretory (functional) segment
- C : excretory (evacuation) segment
- C_A : the height of the initial spike in count rate
- C_M : the height of maximum count rate
- T_A : time to point A
- T_B : interval time between point A and point B
- T_M : interval time between the injection of agent and C_M
- T_H : an evacuation index, interval time between C_M and $1/2 C_M$

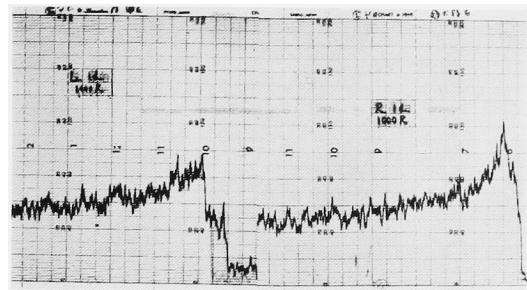


Fig. 4.

1 day after 1,000r single irradiation to the left kidney.

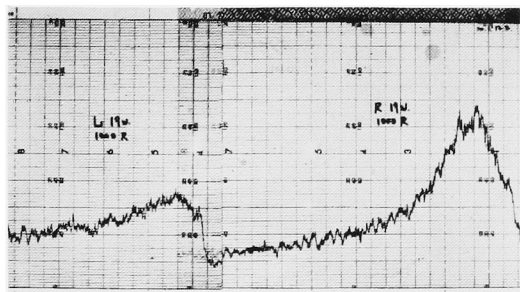


Fig. 5.

19 weeks after 1,000r single irradiation to the left kidney.

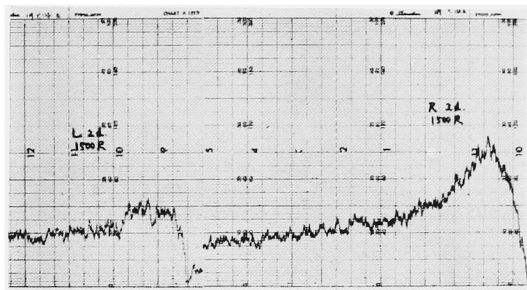


Fig. 6.

2 days after 1,500r single irradiation to the left kidney.

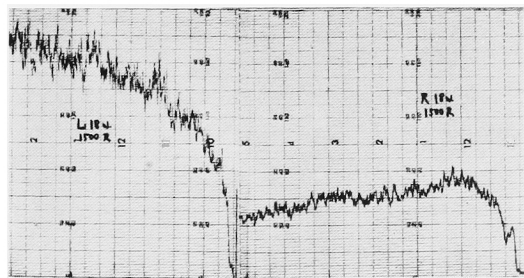


Fig. 7.

18 weeks after 1,500r single irradiation to the left kidney.

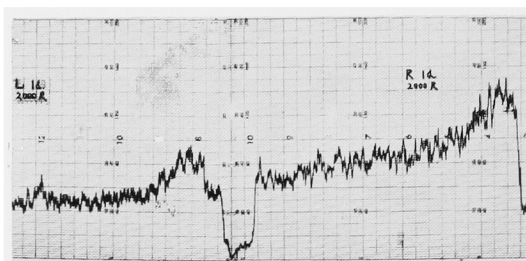


Fig. 8.

1 day after 2,000r single irradiation to the left kidney.

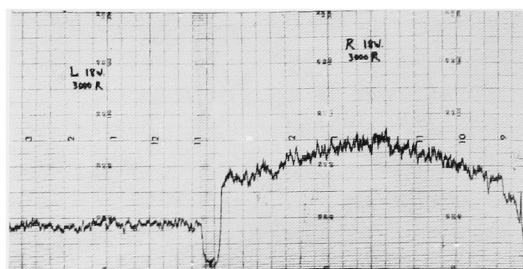


Fig. 12.

18 weeks after 3,000r single irradiation to the left kidney.

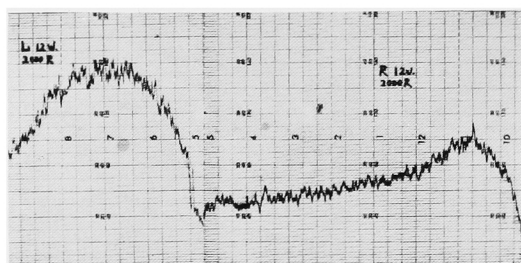


Fig. 9.

12 weeks after 2,000r single irradiation to the left kidney.

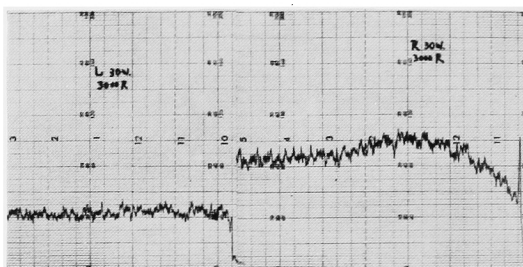


Fig. 13.

30 weeks after 3,000r single irradiation to the left kidney.

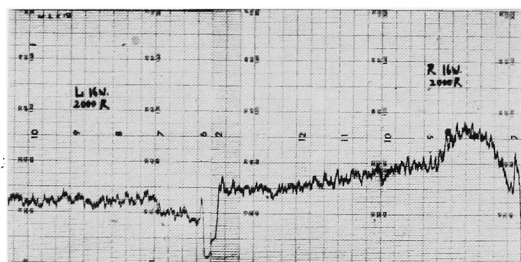


Fig. 10.

16 weeks after 2,000r single irradiation to the left kidney.

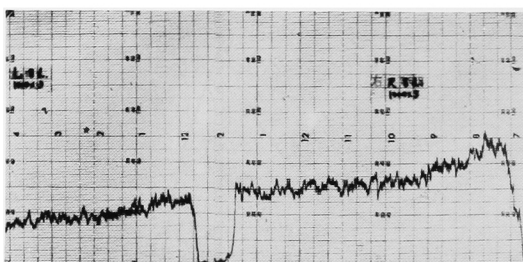


Fig. 14.

8 days after 1,000r continuous irradiation for 3 days.

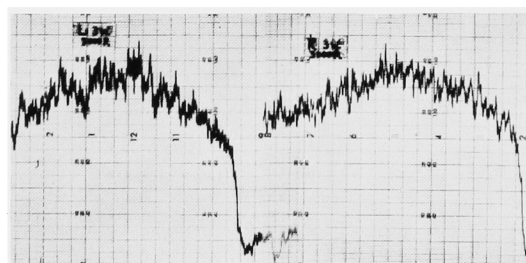


Fig. 11.

3 weeks after 3,000r single irradiation to the left kidney.

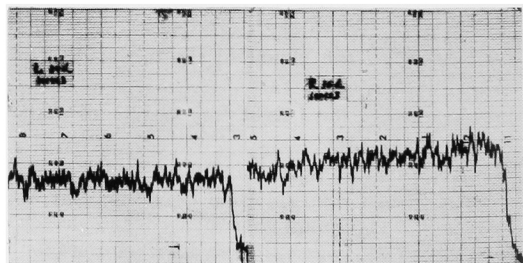


Fig. 15.

30 days after 1,000r continuous irradiation for 3 days.

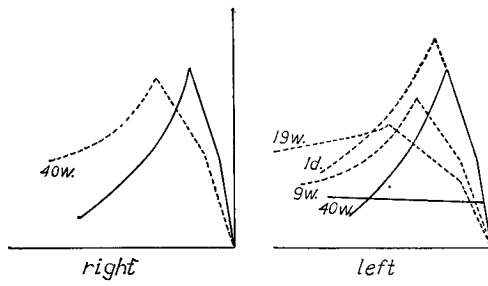


Fig. 16. 1,000r.

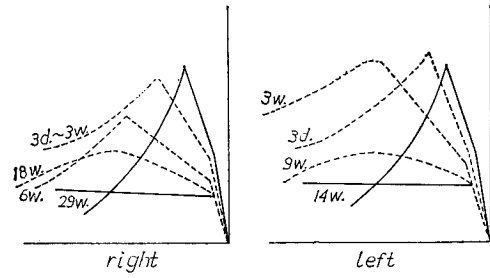


Fig. 19. 3,000r.

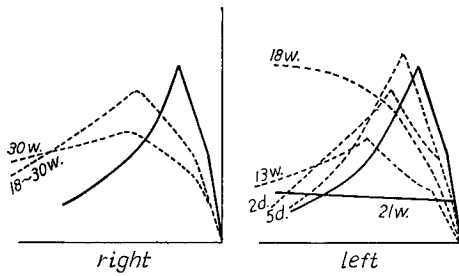


Fig. 17. 1,500r.

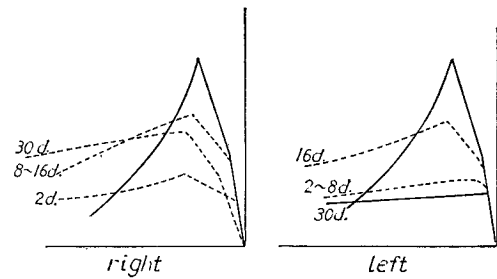


Fig. 20. 1,000r x 3.

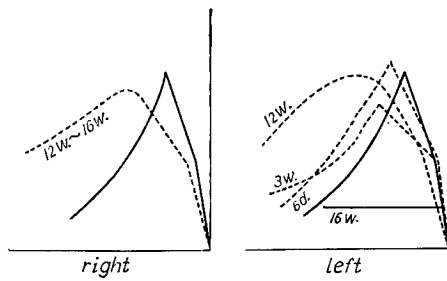


Fig. 18. 2,000r.