

〔泌尿紀要10巻5号〕
〔昭和39年5月〕

腎クリアランスに関する研究

第Ⅲ篇 中性子線照射後の腎変化と腎クリアランス

広島大学医学部皮膚科泌尿器科教室（主任 加藤 篤二教授）

助手 浜 田 邦 彦

STUDIES ON RENAL CLEARANCE

PART III: CHANGES OF KIDNEY AND RENAL CLEARANCE FOLLOWING NEUTRON IRRADIATION TO THE KIDNEY

Kunihiko HAMADA

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

(1) As preliminary studies, male mice were irradiated with about 200 rad of either one of neutron or X-ray to the whole body and the radiation damage of the kidney due to relatively small dose of irradiation was observed as well as changes occurred by different radiations. Macroscopic and microscopic findings of the tissue were examined at various intervals from 24 hours through 2 months following the irradiations. No noticeable changes were observed macroscopically, while mild changes in the glomerulus and tubulus and cell infiltration in the interstitials were observed during initial and middle stages, all of which alterations were much less than expected. The death rate was much higher in the group of neutron irradiated mice and the histological changes occurred slightly earlier in this group than that of X-ray irradiated mice.

(2) As the next step, male mice were also irradiated with about 100 rad of neutron so as to observe the changes of macro- and microscopical findings of the kidney as well as to observe the interrelationship of the values of GFR and TmPAH determined by renal clearance. Equally to the results of the preliminary studies, only slight changes, which even disappeared after the middle stages, were observed macro- and microscopically. However, fairly distinct changes were obtained in the results of the renal clearance rates despite slight morphological changes.

(3) These results lead us to consider that such small dosage of radiation causes a transient morphological changes in the kidney at the earlier stages followed by rapid regeneration to apparently normal pictures. However it will be supposed that different results might be obtained if the observations can be followed for longer periods.

(4) The renal clearance methods using rats are supposed to be a useful mean to determine the changes of renal functions in small animals. However, the methods and the results must be further investigated to achieve a reliability on them.

目 次

第1章	緒言及び文献的考察
第2章	実験方法及び症例

第3章	中性子線とX線照射後のマウス腎変化の比較
第4章	中性子線照射後のラット腎変化と腎クリアランス

第5章 綜括並びに考按

第6章 結 論

引用文献

第1章 緒言及び文献の考察

X線照射後の家兎に於ける腎機能の変化を腎クリアランス法を用い又その肉眼的組織学的変化とを比較観察した結果については先に第II篇に於て報告したが本篇では中性子線照射後の腎機能の変化を腎クリアランス法を用い同時にその肉眼的組織学的変化を追求してこれを比較観察せんとするものである。中性子はChadwick¹⁾ (1932)によりその存在を指摘された基礎粒子で陽子と同じ質量を有し電荷をもたぬ故直接のイオン化は起さず主として原子核との作用による間接的な作用で、中性子源としては色々なものがある²⁾。その放射線の作用としては一般にX線に比して強いと云われている。その臨床的応用としては脳腫瘍治療に於ける中性子捕獲療法³⁾として米国の一部で行われているが、中性子線の各臓器に及ぼす影響についての研究はまだ充分とは云えない。放射線殊にX線による腎障害についての文献的考察は第II篇で詳述したので此処では省略するが、中性子線による腎障害についての文献は、私のみた範囲では残念乍ら求められなかった。最初第II篇と同様に家兎腎を用いてX線照射したと同様に中性子線を照射してみたいと考えていたが発生装置及び中性子線の性質上大量の局所照射が不可能であることを識り比較的小線量全身照射による腎の変化を観察することにし、まずマウスで中性子線及びX線の同一線量照射群の比較を行い、他方ラッテを用いて中性子線の全身照射を施行後、伊藤⁴⁾等の提唱するラッテに於ける腎クリアランス試験法を試みて腎機能検査を行い腎変化を観察せんとしたものである。ちなみにBennett⁵⁾はラッテのX線照射1000r, Upton & Furth⁶⁾らはマウスに630r, Anapol & Glaubeck⁷⁾らはマウスに600r, Hallcraft⁸⁾らは同様マウスに900rで長期観察し生残つた被検動物に著明な変化を認めていることは第II篇で述べた通りである。以上本篇に於ける実験の目的は致死量よりかなり安全な範囲の比較的小線量による腎障害

を観察すべくマウスを用いてX線と中性子線の腎障害の比較を行い、他方ではラッテを用いて中性子線の全身照射を試み、その後の腎機能の変化を腎クリアランス法で、又同時にその肉眼的組織学的変化とを比較観察したことである。

第2章 実験方法及び症例

第1節 予備実験

まず予備実験として中性子線とX線の同一線量(約200rad)をマウスに全身照射してこれを比較した。その実験方法及び症例は下記の如くである。

1) 実験動物

ddN 均一系雄マウスの生後6週間、体重20gr前後の健康なものを使用した。飼料は固形飼料を用いて食餌成分を一定とし自由に与え又水も自由に与え金属製ケージの中で飼育した。マウスは対照群、中性子照射群、X線照射群の3群に分け各々20匹を用いた。

2) 照射装置及び照射条件

a) 中性子線

中性子線照射は東芝製 T(d,n) 反応中性子発生装置(広大原医研常備のもの)を用い、重水素イオン加速電圧150KV, ターゲット電流700 μ A, ターゲットマウス間距離5cm, 線量率は最初の10匹群では3.9rad/min, あとの10匹群では3.7rad/min, 照射時間は52分及び54分でマウス腎部の全線量は約200radである。猶、本発生装置よりの中性子は加速電圧及び方向等に無関係に14.1MeVの単エネルギー中性子線である。

b) X線

X線照射には東芝KXC-18-2型X線発生装置(広大原医研常備のもの)を用いた。管電圧180KV, 管電流4mA, 透過板0.5mm Cu+0.5mm Al, マウス焦点間距離70cm, 線量率6rad/min, 33分余, 計200radで均等照射を行うために照射容器は1分間5~6回の割で回転させた。

3) 実験方法

照射後は24時間後, 3日後, 1週後, 2週後, 3週後, 1ヵ月後, 1ヵ月半, 2ヵ月後迄の各時期に中性子線, X線及び対照の各群の2匹ずつを各々体重測定した後屠殺, 直に剖見して左右腎の重量, 大きさ及び肉眼的所見を観察した後, ホルマリン固定して組織検索を行った。猶, 同時に比較の意味でこれらの睾丸をも同様に検索した。

第2節 本実験

以上の予備実験を観察し乍ら照射後の動物の状態特に斃死例の傾向を観察し乍ら次で, 本実験を次の如く

施行した。

1) 実験動物

Wistar 系ラッテ 200gr 前後の雄性健康ラッテ20匹と雌性健康ラッテ10匹の合計30匹と別に対照として雌性健康ラッテ20匹と合計50匹を用いた。

2) 照射装置及び照射条件

第1節に於けると同様に東芝製 T(d·n) 反応中性子発生装置を用いた。重水素イオン加速電圧 150kV, ターゲット電流 700 μ A, ターゲット ラッテ間距離 7 cm, 線量率, 照射時間は雄性ラッテの各10匹宛てが各々 1.75rad/min, 1.85rad/min, 57分, 54分, 雌性ラッテ10匹では 1.20rad/min, 84分でラッテ腎部の全線量は大約 100rad である。

3) 実験方法

上述の如く照射後の雄性ラッテ20匹, 対照雄性ラッテ20匹について照射後各時期に於ける腎クリアランス法及び肉眼的組織学的腎所見を観察した。又雌性ラッテ10匹については参考迄に肉眼的組織学的検索のみを施行した。又照射及び対照雄性ラッテについて参考迄に同時に辜丸所見について検討した。

4) 腎クリアランス法

中性子線発生装置の都合上, 家兎の如き比較的大なる動物に比較的大線量を照射することの不可能な点からもラッテの如き小動物で腎クリアランス試験が容易に行い得るならば好都合であると考えていた矢先, 前述した伊藤⁹⁾等がミラッテに於けるクリアランス試験について、と題する詳細な実験方法の報告をみて, 早速これを応用した。伊藤⁹⁾等は Inulin と para-Amino hippurate (PAH) を用いているが私は Inulin の代りにチオ硫酸ソーダ (STS) を用いた。その他は伊藤⁹⁾等の方法をその儘採用した。まず泌尿器科用の尿管カテーテルを用いて約 10cc の微温湯を与えた後10分後に生塩水を溶媒とした 5% STS 1cc/100gr, 及び 5% PAH 2cc/100gr を同時に皮下注射する。注射後

50分前後に於ける自然排尿終了時刻を正確に記録する。ついで清浄にした小山式採尿籠にラッテを移し次の自然排尿を待つ。排尿終了時刻を記録しローットの壁に付着せる尿を蒸溜水で採尿瓶 (メスシリンダー) 中に洗い落とし全量を総計 10cc とする。これが尿サンプルとなる。採尿後直ちにラッテの頭部を殴打して速やかに心臓穿刺によつて約 2cc の採血を行う。以上の採尿及び採血の手技についての詳細は伊藤⁹⁾等の報告に記載されているので省略する。次いでチオ硫酸ソーダ (STS) は Clus Brun 法, パラアミノ馬尿酸ソーダ (PAH) は Naphthylethylen diamin 法で比色定量する⁹⁾。サンプルの稀釈度は血漿では 0.5cc を STS に, 0.1cc を PAH に用い, 尿の場合は全量 10cc とした内から STS 定量には 1cc, PAH 定量には更に 50倍程度稀釈したものを 1cc 用いればほぼ適当な濃度の発色が得られる。又 TmpAH の計算には次の式を用いた。

$$T_{mpAH}(\text{mg}/\text{min}/100\text{gr}) =$$

$$U_{PAH}V - 0.83 \times P_{PAH} \times GFR \text{ (CSTs)}$$

$$U_{PAH} = \text{尿中 PAH 濃度 (mg/cc)}$$

$$V = 1 \text{ 分間尿量 (cc)}$$

但し実際には U と V とを別々に測定せず $U \times V$ 即ち採尿瓶の全量 10cc 中の PAH の排泄量 (mg) を一挙に測定することになる。しかし V は一応記録しておく。CSTs 算出の場合も同様である。

$$P_{PAH} = \text{血漿中 PAH 濃度 (mg/cc)}$$

$$0.83 = \text{人間の場合の FW 係数 (free filterable fraction) を転用。}$$

以上の定量法及び計算についても伊藤⁹⁾等に従った。

第3章 中性子線と X 線照射後のマウス腎変化の比較

第1節 実験成績

第2章に述べた如く中性子線照射群, X線照射群及

表1. マウス中性子線・X線照射後の体重及び腎肉眼的所見。

X 線 照 射 群					照射後 日 数	中 性 子 線 照 射 群				
マウス 番 号	体 重 (gr)	腎の肉眼的所見				マウス 番 号	体 重 (gr)	腎の肉眼的所見		
		腎 側	重 量 (mg)	計測値 (mm)				腎 側	重 量 (mg)	計測値 (mm)
X 1	21.5	左 右	205 230	9×5×5 9×5×5	1日後	T 1	22.5	左 右	225 240	10×6×5 10×6×5
X 2	19.5	左 右	170 185	8×5×5 8×5×4		T 2	20.0	左 右	150 170	8×5×4 8×5×4

X 3	22.0	左右	220 240	9×5×4 9×5×5	3日後	T 3	21.0	左右	220 240	9×5×4 9×5×4
X 4	23.0	左右	240 260	9×5×5 9×5×5		T 4	23.0	左右	240 265	9×5×5 10×5×4
X 5	19.0	左右	160 170	8×5×4 8×5×4	1週後	T 5	18.0	左右	155 170	8×5×4 8×5×5
X 6	19.5	左右	165 180	8×5×4 8×5×4		T 6	20.0	左右	170 180	9×5×4 9×5×4
X 7	21.0	左右	170 185	9×6×4 9×5×5	2週後	T 7	20.0	左右	160 180	8×5×4 9×5×4
X 8	23.0	左右	200 225	10×5×4 9×5×4		T 8	22.0	左右	170 185	9×5×4 9×5×4
X 9	23.2	左右	195 240	11×6×4 11×7×5	3週後	T 9	19.3	左右	180 170	10×6×4 10×6×4
X10	22.3	左右	210 220	10×6×5 11×6×6		T10	22.3	左右	185 180	10×6×5 10×6×4
X11	23.3	左右	210 225	12×6×4 10×7×5	1ヵ月後	T11	22.8	左右	230 215	12×7×4 10×6×5
X12	21.6	左右	195 200	10×5×4 10×6×4		T12	23.5	左右	210 230	12×6×5 11×6×5
X13	28.0	左右	230 250	12×6×5 12×6×5	1.5ヵ月後	T13	25.7	左右	210 220	11×6×4 12×6×4
X14	26.0	左右	210 230	11×6×5 12×6×5		T14	24.0	左右	190 200	10×5×4 11×6×5
X15	27.5	左右	200 210	11×6×5 10×6×6	2ヵ月後	T15	24.5	左右	195 205	11×5×5 11×6×5
X16	26.5	左右	190 200	11×6×5 10×7×5		T16	23.5	左右	170 175	9×5×5 9×5×5

表2. マウス対照群の体重及び腎肉眼的所見

照射後 対照日数	マウス 番号	体 重 (gr)	腎の肉眼的所見		
			腎 側	重 量 (mg)	計 測 値 (mm)
1 日 後	1	21.5	左右	185 195	10×5×5 10×6×4
	2	22.8	左右	228 232	9×6×4 9×6×4
3 日 後	3	22.0	左右	186 195	10×5×5 10×6×5
	4	21.0	左右	190 200	9×6×5 9×5×5
1 週 後	5	22.5	左右	220 210	10×6×4 10×5×5
	6	23.5	左右	240 245	10×5×4 10×6×5
2 週 後	7	21.8	左右	190 200	10×6×5 11×5×5
	8	23.0	左右	200 210	11×6×5 11×6×5
3 週 後	9	24.0	左右	200 210	11×6×5 11×6×5
	10	24.5	左右	210 220	11×6×5 11×7×6

1ヵ月後	11	25.0	左右	240	12×7×5
	12	26.5	左右	230	11×6×6
1.5ヵ月後	13	29.0	左右	235	12×7×6
	14	28.5	左右	240	12×7×6
2ヵ月後	15	28.5	左右	235	11×7×5
	16	28.6	左右	240	12×7×6

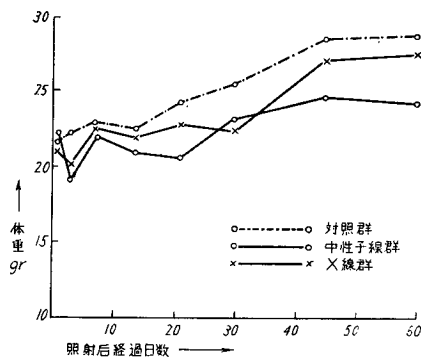


図1. 中性子線 X線照射後のマウス体重の変化.

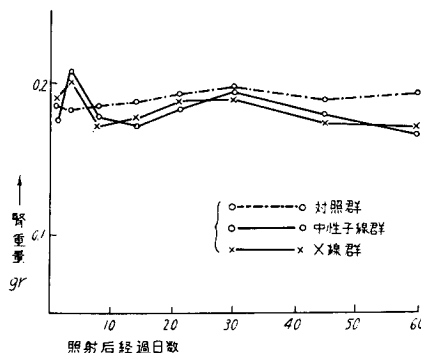


図2 中性子線 X線照射後のマウス総腎重量の変化. (10gr 体重比)

び対照群との3群に分けてこれを比較観察してみると下記の如くである(表1及び表2, 図1及び図2参照).

(1) 体重の変化

照射後中性子線及びX線の各群共に被験動物の全身状態には著明な変化を認めなかったが唯斃死例の4例の内半分の2例が照射後余り元気がなく動作がにぶく食欲もやや衰えていた様子で1週後1例, 3週後2例, 40日後に1例斃死した. いずれも体重は対照群に比し

てやや減少していたが腎の肉眼的組織学的変化は著明でなかった. 又斃死4例はいずれも中性子線照射群でX線照射群に於ては2ヵ月後迄の期間斃死例は認められなかった.

体重の変化については図1に示す如く対照群に比較して各時期を通じて両群共に低値を示している. 殊に照射後3日と1ヵ月後にやや著明な低下を示す. 又中性子線X線照射群の両者を比較すると照射1日後及び1ヵ月後を除いていずれの時期に於いても中性子線照射群の方がX線照射群に比してその値が低い.

(2) 腎の重量及び肉眼的変化

まず腎重量に於いては図2に示す通りである(いずれも総腎即ち左右腎重量の合計値をその体重 10gr で除した数値である.) これに依れば両照射群共ほぼ同様な曲線を描き対照群に比しても著しい差異は殆ど認められない. 唯照射後3日に於て曲線は両群共に急激に上昇し又2ヵ月後の値が両群共に対照に比してやや低値を示す. 一般に照射群は対照群に比して照射後3日を除いて全てやや低値を示している.

次に肉眼的に照射群は中性子線照射群, X線照射群のいずれに於いても著明な変化及び両者に於ける差異は認められなかった. 唯一部の症例では照射後24時間から3日後のものに軽度の肥大充血を認め又照射後1ヵ月半から2ヵ月後の症例では対照群に比較して照射群の腎計測値がやや小であるものが多かった. 即ち肉眼的には照射群に期待した程の変化は認められず又照射群同志の差異も認め得なかった. 詳細は表1及び表2に照射各群及び対照群について記載しているので省略する.

(3) 腎の組織学的変化

まず中性子線 200rad 照射群では皮質に比較して髄質に於いては殆ど変化は認められなかった. 皮質に於いても著明な変化は認められなかったが, 照射後3日頃迄はネフロンに於いてはボウマン氏囊基底膜はやや肥厚を示すものがあり上皮は腫大し, 糸球体係蹄基底膜やや肥厚を示し上皮細胞並びに内皮細胞もやや膨大を示し此の境界の明かでないものあり. 又尿細管では第一曲尿細管上皮で軽度の空泡変性を示すものあり. 又糸球体の或るものではボウマン氏囊中に漿液性の物質貯溜し基底膜の透過性亢進を示唆する所見もみられる (Fig. 17 及び Fig. 18) 次いで1週後から1ヵ月後迄のものではネフロンに於いて糸球体等の変化は殆ど認められなくなり尿細管上皮の空泡変性が時に認められ又基底膜腫大し周囲に細胞浸潤を伴うことが比較的屢々である. 又間質に於ける細胞浸潤も所々に見られる (Fig. 19 及び Fig. 20) 又尿細管上皮

の再生像のみられるものも少数例にある (Fig. 21). 1カ月半から2カ月後のものでは軽度の細胞浸潤の存する所もあるが概ね正常像に近い。一方X線 200rad 照射群のものでは上記中性子線照射群に於ける組織像と大略同様であるがその変化がわずかな遅れて出現している様に思われるがその差は著明とは言えない、以上組織学的にも肉眼的所見と同様に照射群同志の有意の差は認め得なかつた。

第2節 小括並びに考察

以上第1節に於て体重の変化、腎の重量及び肉眼的変化、腎の組織学的変化等について実験成績を述べたがこれを小括してみると次の如くなる。即ち対照群に比して照射群は体重に於ては殆ど常に対照値よりも低下し殊に照射後3日頃は著明に低値を示す。又照射群の両者に於ては中性子照射群の方が概して体重減少が濃厚である。これに対し体重10grに対する総腎重量でみると照射後3日にして値は急激に上昇して対照群の値をはるかに越える他は概して照射群は対照群に比して低値を示す。此の場合3日後のマウス体重減少と総腎重量 (10gr 体重比) との関係は逆相関を示す訳で当然乍ら他方からみると全経過に於て (3日後を除く) 体重、総腎重量 (10gr 体重比) 共に照射群が対照群に比して低値を示すことはそれだけ照射群の腎重量が小となる訳でこれは表1~2を比較するとよく知られやはり照射の影響が腎の発育成長にかなりの影響を与えている点は見逃がせない。しかし中性子線とX線照射群との間では腎は体重に示される両者の差異程明らかでない。即ち肉眼的には中性子線 200rad とX線 200rad の照射群の差異は此の程度の期間 (約2カ月) では殆ど認められなかつた訳である。これは致死線量を考慮した為め照射線量が小さかつたと言うことと期間がかなり短期であつた点も無視出来ない。例えば永井¹⁰⁾によればマウスでX線の LD₅₀ は 400~630r で一方中性子線では 54~86n (n≅5~10r と言われる) として居り従つて最後迄致死させない為めには此の程度の照射線量が良いと判断したのであるが、それでも中性子線照射群に於て4例の致死例があつた。致死例のみからみると同一 rad 照射してもX線に比して中性子線の方がやや影響が強くなることは考えられる。大線量照射しなかつた理由は今一つある。即ち第II篇¹¹⁾に既に報告した如くかなりの線量照射による腎の変化は進行の萎縮硬化腎であることが知られて居り此のことは第1章に於ける文献の考察でも既に述べた如くであり今回は極く小線量照射による腎の肉眼的組織学的変化の追求が本篇に於ける重要な目的の一つであつたからである。以上の点から肉眼的にも組織学的

にも照射後の腎の変化は第II篇¹¹⁾に於ける如く著明ではなかつたにしても全く無変化であつた訳ではない。前述せる被験動物の体重及び腎重量とその計測値にも軽度乍ら変化のみられた如く肉眼的組織学的に軽度の変化を認めている。即ち肉眼的には照射後初期には症例によつては軽度の肥大及び充血を示した事、又その後の腎の大きさが対照腎に比してわずかなる小であることである。又組織学的には髓質には殆ど変化なく皮質に於いても著明な変化はみられないが初期には糸球体の膨大又或るものではボウマン氏囊中の漿液性物質貯溜のみられるものあり又尿管上皮の空泡変性軽度に認められるものもある。1週後から1カ月迄のものでは糸球体等の変化はみられず尿管基底膜の腫大、細胞浸潤が軽度にみられ又間質に於ても細胞浸潤のみられた所がある。又所により尿管上皮の再生像を認む。更に1カ月半から2カ月後のものでは軽度の細胞浸潤の存在する例もあるが概ね正常像に近い。以上の諸点からマウスに於ける 200 rad 程度の中性子線、X線の全身照射による腎の影響は肉眼的組織学的にみて著明でなく又軽度の変化は認められるにしてもその変化は回復的であることが知られる。一方中性子線及びX線各照射群との間に於ける肉眼的組織学的変化の差異も著明ではなくX線照射群に於て初期変化像がわずかに中性子線照射群に較べて遅れて出現するかに思われた程度であつた。唯致死率に於ては中性子線照射群が圧倒的に致死した4例はいずれも中性子線照射群であつたがこれは照射後の全身の影響が此の程度の照射量に於いても中性子線照射群に於て幾らか強く現われたのではないかと想像される。

第4章 中性子線照射後のラッテ腎変化と腎クリアランス

第1節 実験成績

第2章に述べた方法で雄性ラッテに中性子線を照射し照射後各時期に於ける被験ラッテ腎の肉眼的組織学的変化と腎「ク」値を観察し併せて対照群にも同様に施行した結果について比較検討した。詳細は表3~4、図3~5に記載しているが簡単にこれを述べてみると下記の如くである。

(1) 体重の変化

照射時、被験群及び対照群のいずれに於ても大体 220gr 前後のラッテを用いたのであるが表3及び表4にみられる如く両群のいずれの時期に於ても或る程度の差がみられる。これをわかり易くする意味で各時期に於ける両群ラッテの平均値を出しこれを図示したので図3である。これによると対照群が大体に於て順調

表3. ラット中性子線照射後の腎「ク」値及び腎肉眼的所見.

ラット番号	照射後日数	体 重 (gr)	腎「ク」値(100gr当)		腎 の 肉 眼 的 所 見		
			GFR (cc/min)	TmPAH (mg/min)	腎 側	重量 (gr)	計 測 値 (cm)
1	1 日 後	210	0.47	0.45	左 右	0.87 0.92	1.6×1.0×0.7 1.8×1.0×0.7
2	〃	230	0.48	0.50	左 右	0.90 0.95	1.7×1.0×0.6 1.9×1.2×0.6
3	3 日 後	190	0.52	0.49	左 右	0.80 0.85	1.5×0.9×0.6 1.6×1.0×0.6
4	〃	200	0.54	0.50	左 右	0.80 0.82	1.4×1.0×0.5 1.5×1.0×0.6
5	1 週 後	250	0.48	0.43	左 右	0.90 0.96	1.8×1.0×0.7 1.9×1.2×0.7
6	〃	230	0.47	0.47	左 右	0.89 0.91	1.7×1.0×0.7 1.9×1.1×0.7
7	2 週 後	250	0.49	0.39	左 右	0.90 0.94	1.7×1.1×0.7 1.8×1.0×0.7
8	〃	230	0.47	0.41	左 右	0.86 0.89	1.6×1.0×0.7 1.7×1.1×0.7
9	3 週 後	260	0.46	0.42	左 右	0.90 0.92	1.6×1.0×0.6 1.7×1.0×0.6
10	〃	240	0.48	0.42	左 右	0.85 0.89	1.6×1.0×0.6 1.7×1.2×0.6
11	1 カ 月 後	240	0.47	0.40	左 右	0.89 0.91	1.7×1.1×0.5 1.6×1.0×0.6
12	〃	230	0.43	0.44	左 右	0.91 0.90	1.6×0.9×0.6 1.6×0.9×0.6
13	1.5カ月後	270	0.49	0.44	左 右	0.80 0.85	1.6×1.0×0.6 1.5×1.0×0.6
14	〃	250	0.47	0.42	左 右	0.82 0.79	1.4×1.0×0.7 1.4×1.0×0.8
15	2 カ 月 後	280	0.50	0.45	左 右	1.09 1.16	1.7×1.0×0.8 1.7×1.1×0.8
16	〃	300	0.50	0.47	左 右	1.09 1.12	1.7×1.0×0.9 1.8×1.0×0.9
17	3 カ 月 後	300	0.48	0.45	左 右	1.07 1.10	1.6×1.0×0.9 1.7×0.9×0.8
18	〃	285	0.47	0.45	左 右	0.95 0.97	1.5×0.9×0.8 1.6×1.0×0.8
19	4 カ 月 後	270	0.47	0.44	左 右	0.87 0.89	1.5×1.0×0.8 1.6×0.9×0.8
20	〃	280	0.48	0.44	左 右	0.85 0.82	1.7×0.9×0.8 1.6×0.9×0.8

に増加しているのに対して照射群では照射3日後にかなり減少し1週後からはほぼ対照群に準じているが一般的に照射群が低値で1カ月から1カ月半後でその差

はやや強くなっている。食欲その他一般的な変化は特に強くは認められなかった。致死例は全くなかった。

(2) 腎の肉眼的組織学的変化

表4. ラット対照群の腎「ク」値及び腎肉眼的所見.

ラット番号	照射後 対照日数	体 重 (gr)	腎「ク」値(100gr当)		腎 の 肉 眼 的 所 見		
			GFR (cc/min)	TmPAH (mg/min)	腎 側	重量 (gr)	計 測 値 (cm)
1	1 日 後	200	0.47	0.49	左 右	0.87 0.90	1.6×0.9×0.7 1.7×0.9×0.7
2	〃	225	0.49	0.47	左 右	0.89 0.92	1.6×0.9×0.6 1.6×1.0×0.7
3	3 日 後	230	0.46	0.45	左 右	0.85 0.86	1.5×0.9×0.7 1.6×1.0×0.7
4	〃	220	0.48	0.48	左 右	0.80 0.85	1.6×1.0×0.7 1.6×1.0×0.7
5	1 週 後	220	0.48	0.45	左 右	0.87 0.90	1.5×1.0×0.7 1.6×1.0×0.8
6	〃	240	0.47	0.49	左 右	0.85 0.85	1.7×1.0×0.7 1.6×1.1×0.8
7	2 週 後	220	0.48	0.47	左 右	0.89 0.91	1.6×1.0×0.6 1.7×1.0×0.7
8	〃	250	0.50	0.49	左 右	0.90 0.95	1.7×1.0×0.7 1.7×1.0×0.8
9	3 週 間	245	0.49	0.45	左 右	0.89 0.92	1.7×1.0×0.7 1.7×1.0×0.7
10	〃	260	0.47	0.46	左 右	0.99 1.03	1.7×1.0×0.7 1.8×0.9×0.8
11	1 カ 月 後	240	0.50	0.47	左 右	1.10 1.12	1.7×1.0×0.8 1.7×1.1×0.8
12	〃	260	0.48	0.46	左 右	1.09 1.15	1.7×1.0×0.8 1.8×1.1×0.7
13	1.5カ月後	280	0.49	0.46	左 右	1.20 1.22	1.7×1.0×0.8 1.8×1.0×0.8
14	〃	300	0.50	0.48	左 右	1.22 1.25	1.8×1.0×0.8 1.8×1.0×0.9
15	2 カ 月 後	290	0.47	0.46	左 右	1.22 1.27	1.8×1.0×0.9 1.8×1.0×0.9
16	〃	300	0.48	0.48	左 右	1.20 1.25	1.7×1.0×0.9 1.8×1.1×0.9
17	3 カ 月 後	285	0.50	0.45	左 右	1.25 1.27	1.7×1.0×0.9 1.7×1.1×0.9
18	〃	305	0.47	0.44	左 右	1.22 1.30	1.7×1.0×0.9 1.8×1.0×0.9
19	4 カ 月 後	280	0.49	0.47	左 右	1.02 1.15	1.6×1.0×0.9 1.6×1.0×0.9
20	〃	300	0.48	0.45	左 右	1.20 1.22	1.7×1.0×0.9 1.8×1.0×0.9

表3~4及び図3~5にも示す如く照射後24時間, 3日, 1週或いは10日後, 2週, 1カ月, 1カ月半, 2カ月, 3カ月, 4カ月の各時期に於いて腎ク値を測定

した後, 直ちに屠殺したラットの腎の肉眼的組織学的観察をしたが, その肉眼的所見に於てまず腎の重量について比較観察する為にラットの体重100gr 当りに対

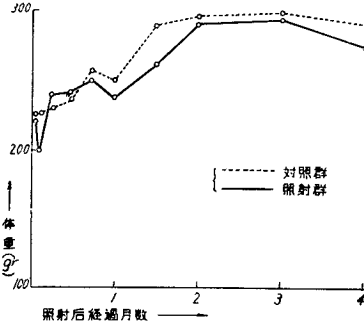
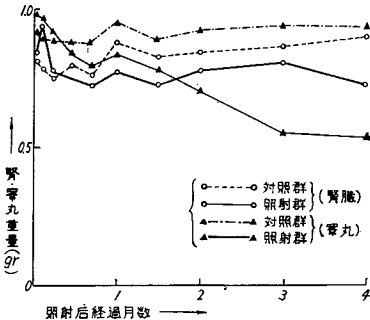
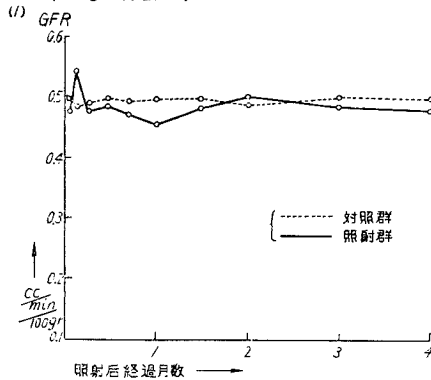
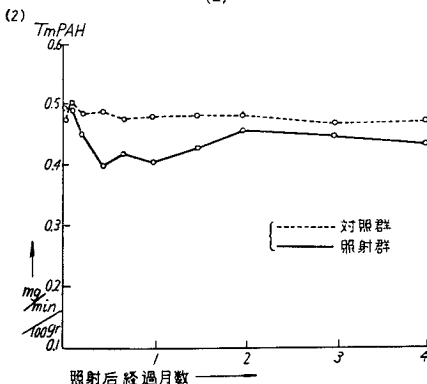


図3. 中性子線照射後のラッテ体重の変化.


 図4. 中性子線照射後のラッテ総腎臓重量の変化.
(100gr 体重比)


(1)



(2)

図5. 中性子線照射後のラッテ腎「ク」値の変化.

する左右腎の合計腎重量の各時期に於ける平均値を求めてこれを図示したのが図4である。此の場合同様に対照群についても値を求めた。又参考迄に此の際同時に採取した両群の睾丸についても同様に値を出してこれも併記した。此の図4でみると前述したラッテ体重の変化の場合と逆に照射群では照射後3日後に腎重量はかなり上昇値を示し1週後はほぼ対照群値に近くなりそれ以後は対照群よりも低値を示し乍らほぼ対照群に準じて経過するが4ヵ月後に対照群との差はやや強く現われる如くである。肉眼的に腎重量(比体重で示さない値)及び計測値からみると図4に示されたよりは照射群と対照群との差は実際的にはやや大きい。しかし参考迄に併記した睾丸に於ける対照群と照射群との間にみられる程の著明な値の差は認められない。実際肉眼的にみて腎の場合は睾丸にみられる程著明な萎縮は認められず一見正常所見と変わらない。唯実際にはほぼ同様な体重のラッテに於ける対照群と照射群との腎の計測値(腎重量及び大きさ)を比較してみると照射群の方が幾らか小さい。殊に1ヵ月~1ヵ月半頃と3ヵ月以後の時期に於けるものにはつきりとその差が認められる。他方組織学的所見ではこれ又肉眼的所見以上に著明なる異常所見を見出し得なかつた。即ち中性子線照射24時間~3日後では糸球体はやや腫大して血管は軽度の充血を示すのみで著変なく1週後~2週後のものでは尿管管殊に第一尿管管上皮細胞の核は膨大して原形質は所々やや粗になっている所を認めるのみでこれ又著しい変化を認めない(Fig. 22)。それ以後のものでは時に皮質殊に尿管管周囲に軽度の細胞浸潤がみられる(Fig. 23)のみで特記すべき組織学的変化は見出されずに了つた。

(3) 腎「ク」値の推移

第2章に述べた如き方法にて中性子線照射後のラッテについて照射後各時期の腎「ク」値即ち GFR と TmPAH を測定し体重補正(100gr 当り)によつて体表面積補正の代りとなしこれを対照群と共に比較して示したものが第5図である(詳細な数値は表3~4に記す。)これに依るとまず GFR に於ては対照群が大略緩やかな曲線を描くのに対して照射群のものでは照射後3日後やや急激な一過性の上昇値を示し次で1週後ではほぼ前値に回復し2週後から1ヵ月後にかけてやや下降しその後再び上昇して対照群に近ずき2ヵ月以降は大略対照群と大差ない値を示す。従つて此処で対照群に比較して照射群の値の図の上での差異は照射後3日後から1ヵ月後迄の GFR の値である。これに対して他方同時に測定して得た TmPAH の値に於ては GFR と同様に対照群の値は各時期とも余り差は

なくほぼ直線に近い。しかし照射群では照射後1週～2週迄急激に下降値を示した後1カ月前後で対照群に比してかなり低値を示して2カ月以後ではわずかに照射群の値は低いがほぼ対照群と平行した曲線を画く。故に TmPAH に於ては対照群と比較して特異な点は照射後1週から1カ月前後に至る下降曲線である。

第2節 小括並びに考按

以上の第1節に於ける実験成績をまとめると次の如くなる。まずラッテに対する中性子線照射後約4カ月後に至る迄の被験動物の体重の変化をみると対照群と比較してその体重の増加の値がやや低いことで中性子線照射後の影響が最も考えられる。殊に照射後3日の値は急激に低下して居りこれはやはり食餌摂取量の減少が考えられる。但し1週～2週後の値は対照群に比してやや高値を示している点については照射後の一過性の反応性変化と考えるよりは各時期各群の被験個体の相異による実験成績の値の差と考える方が妥当と思われる。次に照射後の腎の肉眼的変化に於て著明な肥大萎縮は認められ得ずその腎の計測値に於て幾らか変化が認められたがこれも上述した如く同一例についての追求でない限り或程度の個体差は加味されなければならず此の点から考えると余り有意の差とは言えない。一方腎重量を比体重100gr 当りで出した各時期の値でみると各時期各個体差の影響は無視できないにしても体重に於いて照射群の方が対照に比して低いにもかかわらず比体重による腎重量はやはり低く此の点から考えると対照に比して腎重量の面からは、照射群に軽度乍ら低下がみられると言つても良いかと考える。(此の場合照射後3日後の腎重量の増加曲線は同じく3日後の体重の一過性減少による所大なりと思われる。)然し乍ら参考迄に併記した睾丸の場合と比較すると腎の場合はその差ははなはだ僅少である。

腎の組織学的変化では肉眼的変化に比較して猶お更照射群及び対照群との間に著明な差異はみられなくて初期に軽度の充血、糸球体の腫大、尿細管上皮の原形質が所々粗なること中期以降の軽度の細胞浸潤等の所見のみられる程度であつて著変は認め得なかつた。次に腎機能の点ではどうであつたか。此の点についてはむしろ上記の肉眼的組織学的変化に較べると幾らか考えさせられる結果が出ている。GFR の初期の一過性の上昇その後、1カ月前後に於ける対照に比較しての低値、その後は、対照値に大略準じ、又 TmPAH では1～2週後の急激な下降値、1カ月前後の対照値に比較してのかなりの低値の後、再び上昇して対照値に準じた経過を示している。勿論腎「ク」値の測定方法、

又腎機能検査として腎「ク」値測定の可否、同一個体ではなく各時期に於ける被験体が各々異なっていること、小動物の故の測定結果の誤差等多くの欠点はあるにしても中性子線照射線量が斃死例を出さない程度の小線量であつて、肉眼的組織学的には決定的な影響を与えないで照射後4カ月後には大略対照群と同様な形態を示し乍ら腎機能の面では或る程度肯ずける結果の示されたことは認めて良いかと思う。即ち形態的に変化はなくとも機能的には軽度の変化を起し得ることを此の中性子線小線量の照射結果が示していると考えられる。

第5章 綜括並びに考按

以上各章に分けて実験成績並びに小括考按を加えたので本章ではこれを簡単に綜括考按するのみにとめる。まず本実験の主眼である中性子線照射後の腎変化と腎クリアランスの実験を行う前に予備実験としてX線及び中性子線の両者のマウス全身照射(同線量)後の腎の放射線障害の差異の有無について実験した。これは第II篇¹¹⁾にも述べた如く Redd¹²⁾ が同一線量でもX線と⁶⁰Coの γ 線とでは腎障害の程度に於いて後者の方が軽度であると報告している点からヒントを得たのであるが、結果は余り得るべきものがなかつた。と言うのは被験動物の早期斃死をさけるためにその照射線量を200radに制限した為に照射後の腎の肉眼的組織学的変化が著明でなく従つて両者に於ける腎障害の差異が著明に認められなかつたと考えるのが妥当であろう。唯第3章の小括考按に述べた如くその斃死率からみるとX線に比較して中性子線の方がその障害度は強く又組織学的にも腎に於ける初期変化像はわずかならX線に比して優る点もみられる様に思われる。然し総合的にみると両者に於ける有意の差は認め得なかつたと云つて良い。以上の結果から此の程度の照射線量による腎の肉眼的組織学的変化は著明でないことが知られたが、此の場合機能的変化はどうであろうか。又期間を更に延長するとどうなるであろうか等の点からあえて小線量乍ら中性子線のラッテ照射を試行した後腎クリアランス法を試みた。その結果は第4章で詳述したので繰り返してはさけるが予想した如く肉眼的組織学的形態的变化は著明ではなかつたが機能的には初期から

中期にかけて或る程度の変化を認め得た。然しその変化は中性子線に特異的なものでなく第Ⅱ篇に於けるX線照射後の腎変化と類似して居る。唯その差異は変化像が極めて軽度であることと或る時期を経過すると再生像がみられやがて殆んど修復されると云うことである。但しこれを更に長期間観察すると萎縮性硬化腎へと移行するのかも知れないが今回は残念乍ら其処迄の観察は試み得なかつた。最後に此処で試みたラッテに於ける腎クリアランス法が果して此の場合腎機能検査法として適当であるかどうかについては確かに色々な問題がある。私が範をとった伊藤⁴⁾等も採尿及び採血方法又試薬にPAH等の血中濃度の問題等色々と考えねばならぬ点があると述べている。又犬や家兎などと異つてラッテは被験動物として小さく従つて同一動物に於ける腎クリアランス法の繰り返しが難かしく個体の異なつた動物の平均値で各時期の腎「ク」値を表現することの妥当性等も問題であろう。然し本実験の如く中性子線発生装置上どうしてもラッテの如き小動物でもつて試みねばならず又形態的变化のみならず機能的变化をも追求しようとするれば、採用して意義ある方法と思われる。以上本篇の目的とした中性子線とX線との腎障碍の比較、中性子線照射後のラッテ腎の形態的变化と腎機能の変化を観察する方法としてのラッテに於ける腎のクリアランス法に於て、発生装置による動物の制約、照射線量の問題、及び小動物に於ける腎「ク」法等の種々の問題点の爲めに初期の目標から考えると必らずしも充分なる結果は得られなかつたが未だ充分解明されていない放射線腎障碍殊に未分野の中性子線による腎障碍とその機能検査法として腎クリアランス法の応用を試みた段階で本篇の稿を終える。

第6章 結 論

1) 予備実験として雄性マウスに中性子線及びX線の各約 200rad (被験動物腎の大略線量)を照射後24時間、3日、1週、2週、1ヵ月、1ヵ月半、2ヵ月迄の小線量による初期変化を肉眼的組織学的に追求して両者に於ける腎障碍の差異を比較観察した。その結果は次の如くで

あつた。

2) 即ち両者共初期に軽度の糸球体及び尿細管の変化を認めた他は著変なく両者の差異に於いて著変は認め得なかつた。唯死亡率からみると中性子線照射群が圧倒的に多かつた。

3) 次に本実験として雄性ラッテ 200gr 前後の体重のもの20匹に中性子線の約 100rad (被験動物腎の大略線量)を照射した後、照射後24時間、3日、1週、2週、1ヵ月、1ヵ月半、2ヵ月、3ヵ月、及び4ヵ月の各時期に於ける腎クリアランス法を試み直ちに屠殺してその肉眼的組織学的変化を試みた。猶予備実験の場合と同様に各時期に於いて対照群にも同じく腎「ク」法及び剖見腎所見を観察した。

4) 上記の実験結果は結論的に云つて余り著明ではなかつた。組織学的には初期に皮質に於ける糸球体及び尿細管の部分的な極く軽度の変化を認めた他は著変なく1~2ヵ月頃に部分的に間質の細胞浸潤や再生像がみられた他その後は略々対照群と相異なる所見はなかつた。肉眼的にも著変なく3~4ヵ月後の時期に於て対照群に比較して腎の大きさ及び重量に僅少乍ら減少がみられた程度であつた。一方腎機能の面では、GFR 及び Tmp_{PAH} のいずれに於ても初期~中期にかけて軽度乍ら変化を認めたが後期には対照群と略々変らぬ値を示した。

5) 以上の結果からみて此の程度の小線量による腎障碍は一過性な軽度の変化で初期を過ぎると再生修復して照射後3~4ヵ月では一見対照群と変らない。但し極めて長期間の観察を試みればかくの如き小線量の照射による腎障碍の進行もあり得ることで本実験結果から直ちにそれを否定し得ない。

6) ラッテに於ける腎クリアランス法については採尿法、採血法、試薬の血中濃度の問題等色々と改良すべき点も多く未だ絶対的なものではないが試みて有用な方法と考えられる。

(攢筆するに当り終始懇切なる御指導と御校閲を賜つた恩師加藤教授に深謝する。又本学原爆放射能医学研究所基礎部門吉永教授及び砂屋敷技師の御教示と御援助に深く謝意を表する。又病理組織学的に御指導と御援助を頂いた本学医学部病理学教室山田教授及び

海佐講師に深く謝意を表する。本論文の要旨は第4回日本放射線影響学会及び第51回日本泌尿器科学会総会に於て発表した。猶お本実験 に対し昭和37年度文部省科学研究費が下付されたことを記して謝意を表する。)

引用文献

- 1) Chadwick : ラジオアイソトープと臨床 (医学書院, 東京) 552, 1958. より引用.
- 2) アイソトープ便覧 (丸善・東京), 136, 1962.
- 3) アイソトープ便覧 (丸善・東京)・697, 1962.
- 4) 伊藤他 : 生体の科学, **11** : 42, 1960.
- 5) Bennett, L. A. et al. : Radiology, **61** : 411, 1953.
- 6) Upton, A. C. & Furch, J. : Fed. Proc., **13** : 445, 1954.
- 7) Anapol, W. & Glaubeck, S. : Fed. Proc., **15** : 505, 1956.
- 8) Hallcraft, et al. : J. Nat. Cancer Inst., **18** : 615, 1957.
- 9) 浜田 : 泌尿紀要, **9** : 411, 1963.
- 10) 永井 : ラジオアイソトープと臨床 (医学書院, 東京), 552, 1958.
- 11) 浜田 : 泌尿紀要, **10** : 3, 1964.
- 12) Redd, B. L. : Am. J. Roentgenol., **83** : 88, 1960.

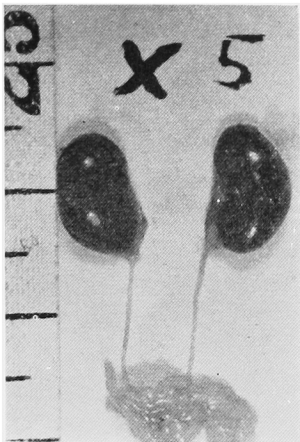


Fig. 1. Macroscopic appearance of the kidney in mice after X-ray irradiation.

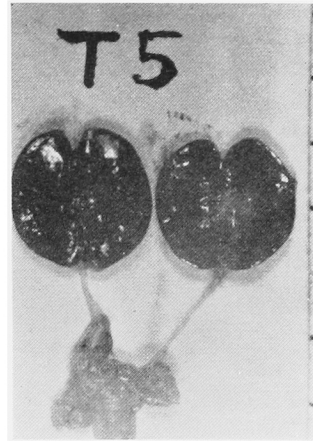


Fig. 4. Same case of Fig. 3.

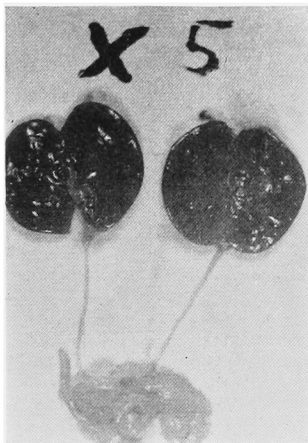


Fig. 2. Same case of Fig. 1.

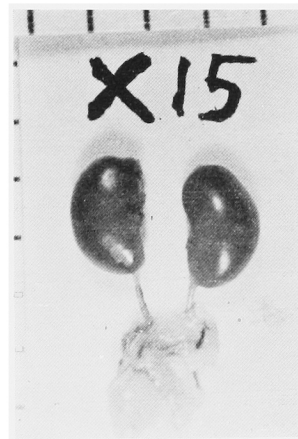


Fig. 5. Macroscopic appearance of the kidney in mice after X-ray irradiation.

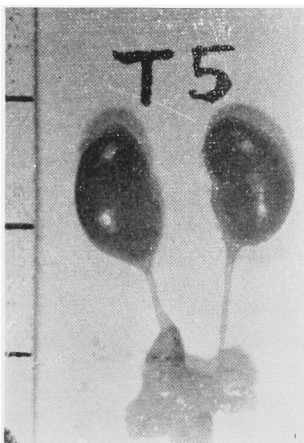


Fig. 3. Macroscopic appearance of the kidney in mice after Neutron irradiation.

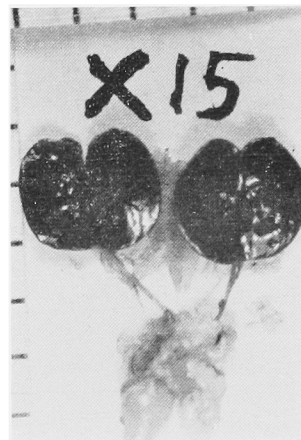


Fig. 6. Same case of Fig. 5.



Fig. 7. Macroscopic appearance of the kidney in mice after Neutron irradiation.

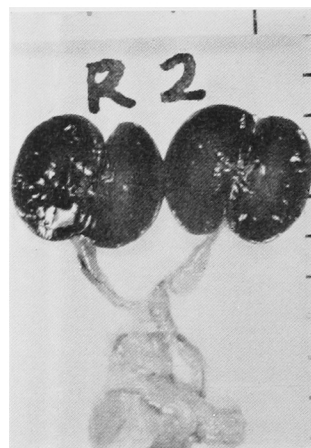


Fig. 10. Same case of Fig. 9.

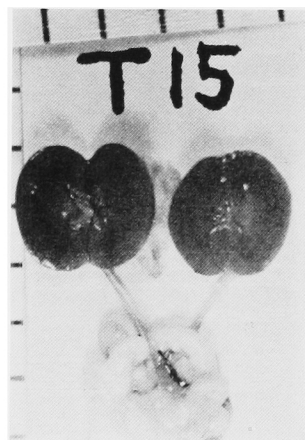


Fig. 8. Same case of Fig. 7.

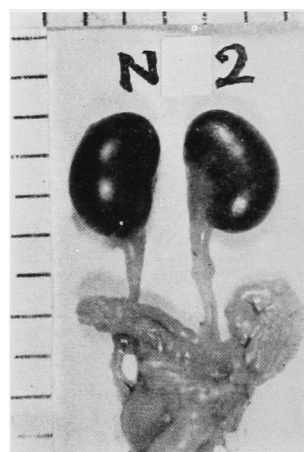


Fig. 11. Control of Fig. 9.

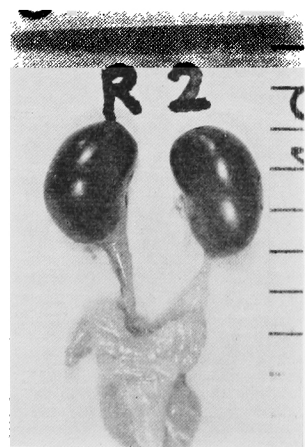


Fig. 9. Macroscopic appearance of the kidney in rats after Neutron irradiation.



Fig. 12. Same case of Fig. 11.

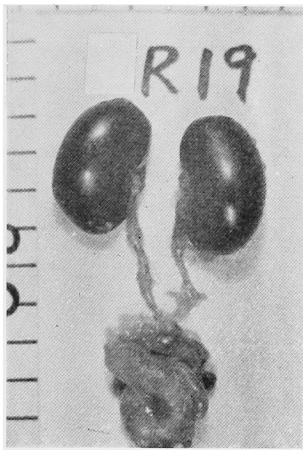


Fig. 13. Macroscopic appearance of the kidney in rats after Neutron irradiation.

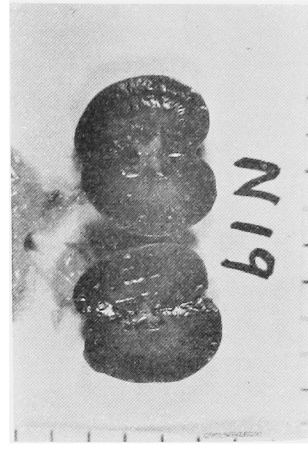


Fig. 16. Same case of Fig. 15.



Fig. 14. Same case of Fig. 13.

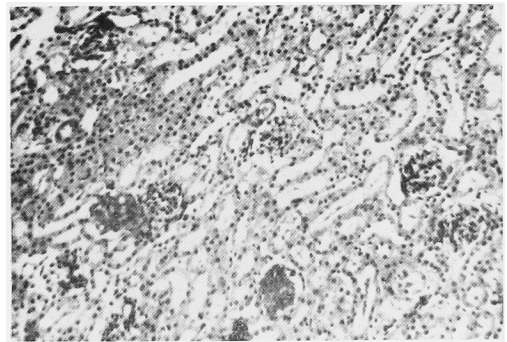


Fig. 17. Microscopic findings of the kidney in mice after Neutron irradiation.
($\times 100$) H & E.

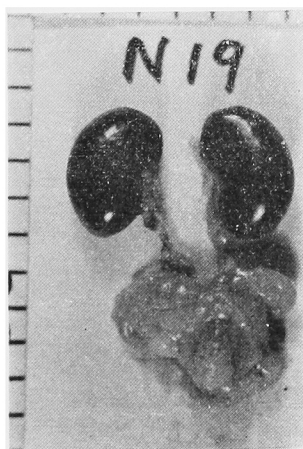


Fig. 15. Control of Fig. 13.

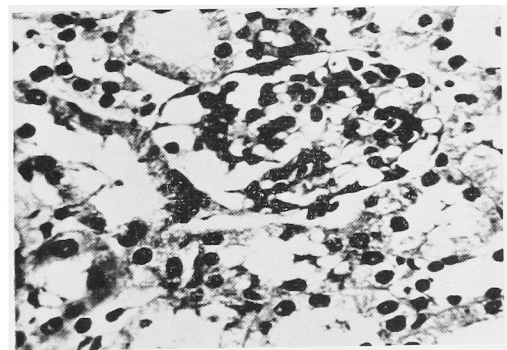


Fig. 18. Same case of Fig. 17.
($\times 400$) H & E.

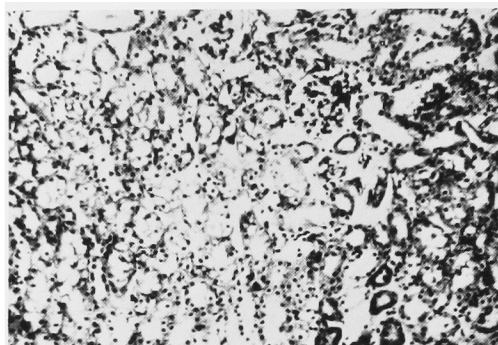


Fig. 19. Microscopic findings of the kidney
in mice after Neutron irradiation.
($\times 100$) H & E.

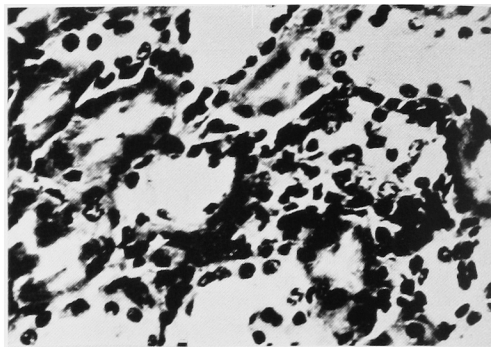


Fig. 21. Same case of Fig. 20.
($\times 400$) H & E.

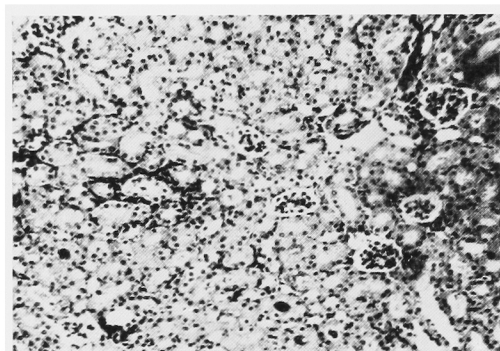


Fig. 20. Another case in same stadium of
Fig. 19.
($\times 100$) H & E.

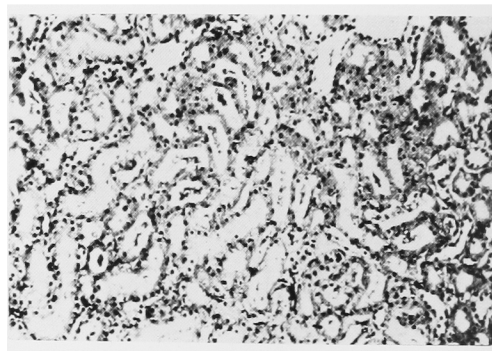


Fig. 22. Microscopic findings of the kidney
in rats after Neutron irradiation.
(Rat No. 11) ($\times 100$) H & E.

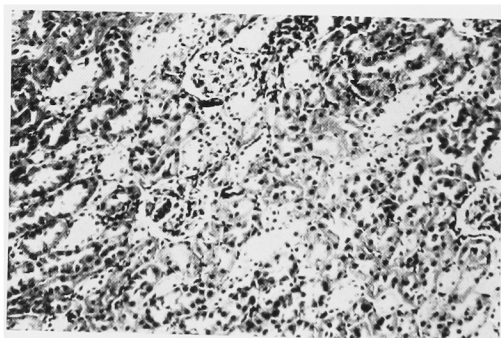


Fig. 23. Another case in later than case of Fig. 22.
(Rat No. 16) ($\times 100$) H & E.