

放射線障碍の本態に関する実験的研究

第 1 編

放射線照射の血球に及ぼす組織化学的变化に就いて

岡山大学医学部放射線医学教室（主任：武田俊光教授）

助教授	山	本	道	夫
	西	下	創	一
	安	東		龍
	信	木	茂	生
	塚	本		泉
	橋	上		正
	赤	木	瑩	子
	脇	本	正	寛
	山	本	弘	毅

〔昭和34年3月9日受稿〕

緒 論

今次大戦に於ける核兵器の出現以来放射線の利用は医学のみならず各産業分野に広く利用せられるに至り、漸くこれが利用に伴い発生する放射線障碍に対する一般の関心が惹起せられるに至つた。これが発生の原因は主として造血臓器の障碍によるものとされている。又他方障碍発生の原因論についても造血臓器の一次的障碍か或は二次的障碍により発生するものなるかは未だ決定されていない。それ故に我々は数年来種々の実験を行い従来云われた造血臓器に対する直接障碍は勿論であるが、他の要因によりても発生するとの考えを抱くに至つた。即ち我々の実験に於いて健康家兎の耳のみを照射しても放射線貧血は発生するし、又健康家兎の血液を取り出し生理的食塩水で繰返し洗い、これを照射し1時間37°Cの孵卵器に入れその血液を繰返し健康家兎に静注すると健康家兎は漸次貧血を起して来る。その他木村、西井、深堀等の実験に於いても大量一時照射を行つて短時間に急死した家鶏は臓器に於いて何等解剖的な変化はなく広い意味での「レ」線による中毒作用と考えねばならないといつており、又最近な例として集団撮影に於ける技術者等の急激な一過性の赤血球、白血球の減少がある。これ等は散乱線

によるものであるが、造血臓器を直接障碍するほどの強力なものとは考えられない。即ち表面部のみで深達力がないと考えると皮膚面近くの流血が影響を受けるため、何等かのものが血液中に生じ更にこの物質が血球自体にも、又自律神経系にも作用したものと考えられる。

これ等の事実から放射線照射により何等かの放射線毒ともいふべきものが生ずると考えたので血球を組織化学的な方法によりこの中毒性物質の実験を行う事にした。

文献及び方法

放射線照射により何等かの毒性物が産生されるのではないかとする文献について見るに木村、西井、深堀等は前記の如く大量照射を家鶏に行なつたが照射12時間後急死した。それ等の家鶏について体重、栄養等を調べたが全く変化なく、又砂囊や胃等には大量の食物が残存し、これという特別な解剖的な変化はなく恐らく血球破壊等により何等かの急激な変化が体内に生じた結果ではないか、即ち広い意味での「レ」線による中毒作用と云うが如き状態が考えられるとしており「スピツァ」も放射線照射により何等かの血液毒を生ずるのではないかという事をほのめかしている。

次に血液毒を与えた時に出現する Heinz 小体、白血球系の毒性顆粒について文献的に考察して見るに Heinz 小体については山本が既に調査し報告しておる。

白血球毒性顆粒については1900年に Schur u. Löwy が「メチレンブラウ」によつて中性嗜好性白血球原形質内に塩基好性顆粒を認めて以来1901年 Hirschfeld は2~3の伝染性疾患について之を認め1903年に Deganello により急性並びに慢性の化膿症に認めており1921年 Alder は顆粒の成因について細菌感染に於いて毒素が造血臓器に作用して病的に変化して出たものとして以来この顆粒を毒性顆粒又は毒変性顆粒と称し退行変性によるものとした。次いで Naegeli は Blutkrankheit u. Blutdiagnostik (1931) で Alder の中毒説に賛を表し、その他我々の関係せる放射線に関しては1932年に Hirschfeld u. Moldawsky により一見健康そうに見える放射線の仕事に従事せる者に該顆粒が多数に存する事を報告しており、これ等の顆粒は反応の生産物であろうと推定しており、和田、深堀は小児疾患に於ける中毒顆粒の研究においてデフテリアに特に高率に発見するといひ、古庄は「テルペンチン」油、ザホニン液を家兎に注射して中毒性顆粒の出現するのを認めている。何れにしても Feldmann u. Jankelewitsch, 和田、深堀、二階堂等の成績の如く生理的にはないか、或はあつても極めて僅少である事より該顆粒の増加は病的状態にあるという事が推定される。

他方 Sudan III 又は Scharlachrot により染色される顆粒について文献的に調査するに Sehart が1927年に Histologie u. Chemie に該顆粒の化学的成分について述べている Savini は1921年に Scharlachrot を用いて各種の疾患について調査し特に悪性貧血時或は重症の中毒時に出現するといつておる。然し斯る顆粒は Sudan III により同様に染色されるとしており要するに脂肪或は類脂体であり退行変性産物と考えられている。Caris Dehmal は病的状態に於いては脂肪顆粒が存在し、之は急性及び慢性炎症性疾患に際してその病害に於いて白血球の退行変性を来たし斯る白血球が流血中に流入するか又は血液に作用する毒物によつて脂肪顆粒が生ずるとした。1912年 Hammer は該顆粒は Praemortale Autolyse の産物と見做した。1927年 Alexniw は正常人の末梢血液中の中性嗜好性白血球には脂肪顆粒を認めないが「発疹チフス」患者の血液に認めたという。

この顆粒の化学的成分について見ると Hammer

はこの顆粒は脂肪溶解剤により溶解するのみならず化学的、物理的の関係よりして脂肪物質であると結論し1921年 Savini は Lipoid-Protein といひ1927年に Sehart は Phosphatid, Zerebrosid と少量の Cholesterinester を含んだ Lipoid-Protein といひ、1929年安川は血液中の「リホイド」が白血球に沈着したものと考えるといひ、或る人は Lecithin と Cephalin を含有するとしており、これ等の成分より考えるとこれ等顆粒自体が催貧血性物質と推定し得る。

実験方法

実験動物：体重2kg以上2.5kgまでの白色雄性家兎を使用した。なお実験開始前約1週間一定の飼育状態におきその間数回血液諸検査を実施し健康なるを確認する事とした。

実験群：a) レ線照射群

b) β線注入群

レ線照射条件：東芝 KX-18型、管電圧 200 KVP、管電流 25 mA、濾過板 Cu 0.5 mm + Al 0.5 mm、焦点皮膚間距離 40 cm、Ohne Tubus、分レントゲン量 100 r、半価層 Cu 1.2 mm 以上の条件で毎日1回 300 r (空中量) 宛10日間連日全身照射を行った。

β線注入条件：P³² を pro kg 500 μc 1回耳静脈より静注した。

検査内容：a 群レ線分割照射開始前、照射期間中に5回、総量 3000 r 照射終了の翌日、死亡直前と合計8回にわたり耳静脈より採血して下記の如き諸種検査(但し白血球ズダンIII顆粒出現率を除く)を施行した。b 群は P³² を注入前、注入後 3, 6, 9, 12, 24, 48, 96時間目と経時的に下記の如き諸検査を実施した。

a) 血液一般検査：耳静脈を穿刺して湧出する血液により型の如く白血球数、赤血球数、血色素量を算定し、又同時に6~8枚の血液塗抹標本作製し、その中2枚は Giemsa 染色を施し白血球百分率を求めた。

b) Heinz 小体出現率：この測定法には、生のままに超体染色を施す直接法を採用し、しかも教室の山本、森本等の行つた簡便法を幾分改良して施行した。即ち白血球計算用メランジュールの膨隆部のガラス玉を抜いたピペットの目盛1まで家兎の耳静脈より湧出する血液を吸引し、次いで目盛11まで0.85%生理的食塩水を吸入し、これを直ちに予め1%メ

チールビオレット 0.6% 食塩水溶液 0.1 cc を入れた小試験管内に吹出し、充分振盪混和し、その 2 白金耳を載物ガラス上にとり、手早く被蓋ガラスで封じて鏡検し原形質の完全に保持されている赤血球 1000 個中の Heinz 小体含有赤血球を数え、これを百分率で現わした。

e) 白血球毒性顆粒出現率：先に作製せる血液塗抹標本に Freifeld の染色法により白血球毒性顆粒を染色し、白血球 100 個中の毒性顆粒含有白血球数を数えこれを百分率で現わした。

d) 白血球シャーラッハ顆粒出現率：先に作製せる血液塗抹標本をホルマリン蒸気で 4 分間以上固定して、シャーラッハ赤の 75% アルコール飽和溶液で染色し、染色後 75% アルコールで洗い水洗後ヘマラムで 3 分間後染色、水洗して Farrant の液で封

入し、白血球 100 個中の脂肪変性顆粒含有白血球数を数えこれを百分率で現わした。

e) 白血球ズダン III 顆粒出現率：上記同様の血液塗抹標本を Sehart の方法によりズダン III 染色液で染色し、白血球 100 個中のズダン III 顆粒 (類脂体) 含有白血球数を数えこれを百分率で現わした。

実験成績

a) レ線照射群に就いて

健康家兎 2 羽に毎日 300 r 宛 10 日間連続全身照射し (総量 3000 r), 「レ」線分割連続照射開始前、照射期間中に 5 回、総量 3000 r 照射終了の翌日及び死亡直前と合計 8 回にわたり諸検査を施行しその成績は第 1, 2 表に示す如くである。第 1 例は照射終了後 7 日目に、第 2 例は 3 日目に夫々死亡してい

第 1 表 毎日 300 r 宛 10 日間連続照射

No.	日	線量 r	W.	白血球百分率					T. %	S. %	R. ×10 ⁴	H. %
				Eo.	Ba.	Po.	Ly.	Mo.				
51	前	0	8150	1	0	58	41	0	0	0	648	0
	1	300	3050	0	0	83	16	1	42.3	26.1	641	3
	2	600	2750	2	0	84	14	0	44.0	31.3	627	4
	4	1200	1250	1	0	90	9	0	100	33.3	617	11
	6	1800	950	0	0	77	22	1	100	59.5	594	12
	8	2400	650	0	0	62	36	2	100	77.1	572	14
	10	3000	600	0	0	92	8	0	100	92.7	476	43
	16	(死亡前)	500	0	0	83	17	0	100	100	151	39

備考 W. : 白血球数 T. : 白血球毒性顆粒出現率 S. : 白血球シャーラッハ顆粒出現率
R. : 赤血球数 H. : Heinz 氏小体出現率

第 2 表 毎日 300 r 宛 10 日間連続照射

No.	日	線量 r	W.	白血球百分率					T. %	S. %	R. ×10 ⁴	H. %
				Eo.	Ba.	Po.	Ly.	Mo.				
52	前	0	6550	1	1	51	47	1	0	0	664	0
	1	300	3550	1	1	79	18	1	36.7	31.0	642	2
	2	600	2550	0	0	85	14	1	62.2	53.5	633	4
	4	1200	1050	0	0	94	6	0	100	75.0	612	10
	6	1800	850	1	1	79	17	2	100	84.6	603	11
	8	2400	600	0	1	67	31	1	100	95.1	591	11
	10	3000	500	0	0	92	8	0	100	100	543	39
	12	(死亡前)	300	0	0	73	27	0	100	100	221	48

備考 第 1 表参照

る。以下要点を抽出すると白血球数について見るに照射前最大値 8150 最小値 6550 平均値 7350 であったものが、線量の増加に伴い減少し照射終了時には最大

値 600 最小値 500 平均値 550、死亡前には最大値 500 最小値 300 平均値 400 と「レ」線照射により白血球が著明に減少を示している。

白血球百分率について見るに著変を示すものは淋巴细胞と偽好酸球で「レ」線照射により淋巴细胞は著減し偽好酸球は比較的増加している。

白血球毒性顆粒出現率は照射前全例0%, 総量が1200 r 以上になると全例100%となり白血球に著明なる退行変性が見られる。

白血球シャーラッハ顆粒出現率について見るに照射前全例0%であったものが線量の増加に伴い増加し3000 r 照射終了時には最大値100%, 最小値92.7%, 平均値96.35%, 死亡前には全例100%と高出現率を示し「レ」線照射により白血球に著明な脂肪変性が見られる。

赤血球数については照射前最大値664万, 最小値648万, 平均値656万のものが照射終了時最大値543

万, 最小値476万, 平均値514.5万と減少し, 死亡前には最大値221万, 最小値151万, 平均値186万と著減している。

Heinz 氏小体出現率は照射前全例0%, 照射終了時最大値43%, 最小値37%, 平均値41%, 死亡前最大値48%, 最小値39%, 平均値43.5%と著明に増加し, 明らかに赤血球にも退行変性の起つているのが見られる。

b) β線注入群に就いて

健康家兎2羽に pro kg 500 μc を静注し, 注入前, 注入後 3, 6, 9, 12, 24, 48, 96時間目と合計8回にわたり諸検査を施行しその成績は第3, 4表に示す如くである。白血球について見るに白血球数は注入後3~6時間目に僅かに減少を示し, 24時間目には

第3表 P³² 500 μC/kg 静注

No.	経過時間	W.	白血球百分率					T.	S.	III.	R.	H.
			Eo.	Ba.	Po.	Ly.	Mo.					
P ₁	注入前	9250	2	1	51	45	1	0	0	0	582	0
	3時間後	8350	2	1	49	48	0	32	33	28	607	1
	6 "	7100	2	1	46	50	1	43	56	37	609	3
	9 "	8050	0	0	64	36	1	56	61	49	602	8
	12 "	9200	1	1	42	56	0	80	71	69	594	11
	24 "	10950	0	5	59	36	0	98	82	77	582	15
	48 "	9550	0	0	64	36	0	100	94	78	491	18
	96 "	7050	0	2	52	46	0	100	100	85	534	13

備考 第1表参照 III. : Sudan IIIの略

第4表 P³² 500 μC/kg 静注

No.	経過時間	W.	白血球百分率					T.	S.	III.	R.	H.
			Eo.	Ba.	Po.	Ly.	Mo.					
P ₂	注入前	7650	2	2	42	53	1	0	0	0	611	0
	3時間後	6850	2	2	26	69	1	32	47	32	589	1
	6 "	7050	1	0	42	57	0	53	61	52	585	3
	9 "	9800	0	0	66	34	0	58	78	61	571	9
	12 "	9550	0	0	66	33	1	72	84	76	525	13
	24 "	10250	0	1	64	35	0	87	89	83	515	17
	48 "	9750	0	0	64	36	0	100	100	100	427	25
	96 "	8200	0	2	54	44	0	100	100	100	458	23

備考 第1表参照

逆にやや増加し, 96時間目には回復乃至僅かの減少の傾向を見せている。白血球百分率には著明な変化が見られない。白血球毒性顆粒出現率は注入前全例0%であるものが注入後時間の経過に伴い増加し48時間目以後100%となりβ線注入により白血球に著

明なる退行変性が見られる。白血球シャーラッハ顆粒出現率は注入前0%のものが注入後経過時間に伴い増加し96時間目には100%となり白血球に明かに脂肪変性が見られる。白血球ズダンIII顆粒出現率は注入前全例0%のものが経過時間に伴い増加し96時

間目には85~100%の高出現率を示しβ線注入により白血球中に明らかにズダンⅢ顆粒(類脂体)の出現増加が認められる。

赤血球について見るに赤血球数に於ては著明な減少が見られず注入後48~96時間目に至り僅かに減少を見るのみである。しかしHeinz氏小体出現率に於ては注入前全例0%のものが注入後時間の経過と共に増加し、48時間目には18~25%とやや増加を示している点β線注入により赤血球にも退行変性が見られる。

結 論

我々の上記の実験結果よりして、次の如く考えられる。

1) 血球が障碍される時は赤、白血球に於いては白血球側に、まず変化が見られる。即ち各種白血球毒性顆粒が見られる。

2) 白血球の各種毒性顆粒と考えられるものでは、300 r 分割照射に於ては所謂Freifeldの毒性顆粒は300 r×4(1200 r)で100%出現が見られる。次いでシャルラッハ顆粒が出現するが、100%出現までの所要時間がおくれる事が明らかになる。即ちシャルラッハ顆粒の出現数の多い方が障碍が強いと推定せられる。

3) 白血球数の減少するに従い逆に各種毒性顆粒の出現数が増加するのが見られる。

4) P³²の場合には注入後3時間目に既に出現するが、100%出現までには早くて48時間を要する事が明かとなつた。

文 献

- 1) 山本：岡山医学会誌，第69巻，1号。
- 2) Schur u. Löwy：Zeitschr. L. Klin. Med. 412.
- 3) Hirschfeld.：Berl. Klin. Wschr. Jy. 38, 770.
- 4) Deganello. Virchows. Arch. Bd. 172, 179.
- 5) Alder. Schw. Med. Wschr. Jy. 2, 440.
- 6) Hirschfeld u. Moldawsky. Klin. Wschr. 11, 1919.
- 7) 和田：児科雑誌，46, 895.
- 8) 深堀：児科，40, 1171.
- 9) 古庄：熊本医学雑誌，3, 6, 445.
- 10) Feldmann u. Jankelewitsch：Zentralblatt f. Gyn. No. 43, 2729.
- 11) Sehart. Histologie u. Chemie d. Lipoide d. weissen Blutzellen, 1927.
- 12) Savini. Wien. med. Wschr. 46, 1921.
- 13) Casaris-Dehmel：Virchows Archiv, Bd. 195, 1909.
- 14) Hammer：Z. f. Klin. Md. Bd. 43, 1912.
- 15) 安川 日本病理会誌，19, 昭4.

Experimental Studies on the Nature of Radiation Disturbances

Part 1. Influence of X-ray Irradiation on the Histochemical Changes in Blood Cells

By

Michio Yamamoto,
Sōichi Nisisita,
Ryo Andō,
Sigeo Nobuki,
Izumi Tukamoto,
Tadasi Hasigami,
Keiko Akagi,
Masahiro Wakimoto,
Kōki Yamamoto.

Department of Radiation Medicine Okayama University Medical School
(Director: Prof. Toshimitu Takeda)

There are many studies on radiation disturbances but as for the causative factor of the disturbances it is vaguely considered to be the disorders of the hematopoietic organs and still it is uncertain whether such disturbances are due to the primary or the secondary factor. However, in our experiments we have come across the evidence indicating that such disorders can be induced even by an indirect causative factor. Following upon this point, we have studied the problem from histochemical standpoint of blood cells and have clarified that various substances what may be called toxic granules are produced during X-ray irradiation. Therefore, with the purpose to find an aid in the diagnosis of radiation disturbances as well as a clue in the elucidation of the causative factor we performed the present experiment by pursuing the relationship between the radiation disturbance and the dosage of X-rays.
