

《原 著》

放射線肝障害の核医学的観察

武 中 泰 樹*

要旨 放射線の肝に及ぼす影響を検討するために、家兎の肝左葉に 20 Gy および 40 Gy の肝臓部分照射を施行し、Tc-99m-スズコロイドおよび Tc-99m-EHIDA を用いたシンチグラムにより経時的な追跡とデータ処理装置による解析を行った。その結果、急性放射線肝障害と慢性放射線肝障害が分離して観察可能であり、それぞれにおける肝細胞と Kupffer 細胞の変化も分離して観察できた。放射線肝障害の起こる線量や期間は従来の報告とほぼ一致していたが、より定量的な結果が得られた。RI の取り込みの観察の結果、急性放射線肝障害での回復は Kupffer 細胞が肝細胞よりも 2 日から 3 日遅く、これは細胞の回復機転の差によるものと考えられる。局所肝排泄率の障害は線量に依存したが、RI の取り込みとは無関係な変化を示した。その変化は肝内で一様であり、非照射部においても強い変化を示した。放射線肝障害に間接的な作用の存在することが示唆される。

I. はじめに

従来より放射線の肝に及ぼす影響については、血液生化学検査¹⁻⁴⁾、光顕および電顕などの形態学的所見⁵⁾、肉眼所見やシンチグラム上での変化⁶⁾、肝排泄能に及ぼす影響^{1,7)} 等、種々の報告が見られる。しかし、それらの報告においては、観察が照射後のごく短い期間であったり、観察された現象が肝機能に、どのような影響を及ぼすかが不明確なものが多い。線量との関係もいくつかの条件下での報告がなされているに止まっている。そこで今回、非侵襲的に組織および細胞レベルでの代謝の変化を反映するシンチグラフィの特徴を利用し、肝臓照射後の肝細胞と、Kupffer 細胞の変化を同一個体上で分離追跡し、これをデータ処理装置を用い定量的な解析を行った。

II. 対象と方法

【主 実 験】

成熟雄家兎（体重 3 kg）を対象とした。線量は

* 昭和大学医学部放射線医学教室

受付：61 年 11 月 11 日

最終稿受付：62 年 1 月 7 日

別刷請求先：東京都品川区旗の台 1-5-8 (☎ 141)

昭和大学病院放射線科

武 中 泰 樹

予備実験を行い、肝シンチグラムにて、1 か月後まで RI の取り込み欠損が見られた 40 Gy と、比較的早期での変化のみ見られた 20 Gy とした。個体数は 20 Gy 5 羽、40 Gy 8 羽とした。照射装置はコバルト 60 回転型遠隔治療装置 RCR-120（東芝製、3,000 Ci）を用いた。

使用薬品は、肝胆道シンチグラム（以下肝胆道シンチと略す）には Tc-99m-EHIDA を、肝シンチグラム（以下肝シンチと略す）には Tc-99m-Sn-colloid を使用した。投与量はおのおの 1 回 1 mCi (37 MBq) とした。使用ガンマカメラは低エネルギー用高分解能コリメータを装着した ZLC-3700（シーメンス社製）を、データ処理装置にはシンチパック 2400（島津製）を使用した。

シンチグラム撮影時および照射時には家兎に sodium-pentobarbiturate (Nembutal®) を静注後、仰臥位に固定した。実験の初回に、照射前の肝胆道シンチと肝シンチを施行した。その直後に肝シンチにて肝の位置を決定し、肝左葉に肝臓部分照射を施行した。照射条件は FSD 80 cm、線量率 88 rad/min で 5 cm × 5 cm の照射野にて、深さ 1 cm 点に 20 Gy および 40 Gy を 1 回照射した。検査スケジュールは、初日に肝胆道シンチ、2 日目に肝シンチを行い、3 日目は RI の減衰を待つための日とする 3 日間を 1 クールとした。当初はでき

るかぎり短い間隔で連続して施行し、2週間以後は次第に間隔を延長した。

これらの画像は2倍 A/D Cズームを行った後、データ処理装置に、 64×64 マトリックスで、肝胆道シンチは15秒/フレームで120フレーム、肝シンチは10分で1フレームの収集をした。

画像データの解析は以下のごとくとした。肝胆道シンチでは肝実質相における照射部の取り込みの変化と、同部の代謝速度を求めた。前者は同一の大きさの関心領域を照射部と非照射部に設定し、そのカウント比を求めた。後者は、排泄相における関心領域内の放射能の減衰曲線を、指数関数で近似して排泄時定数(肝排泄率、以下 K_e 値と略す)を求めることにより計測した。

肝シンチは取り込みの変化で評価したが、これは肝胆道シンチの場合と同様に行った。

結果のグラフは、平均値±標準誤差で表した。RIの取り込みでは肝右葉に対する肝左葉の取り込みを百分率で表し、照射前の値を100に正規化して評価した。局所肝排泄率においては照射前の

値を100に正規化したものを用いた。横軸は、いずれも照射後の日数である。

【追加実験】

主実験におけるいくつかの問題点をより詳細に検討するために、1群5羽として以下のごとく追加実験を施行した。

追加実験 1

主実験では照射される線量が比較的多いことから、照射野外の散乱線の影響も無視できないと考えられた。そこで、この影響の有無を確認するために低線量全肝照射を行った。主実験と同様の条件のもとに肝全体を含む $6\text{cm} \times 12\text{cm}$ の照射野で4 Gyの1回照射を行い、照射前および1週間後の局所肝排泄率を計測した。

追加実験 2

主実験において照射部の取り込みが変化する原因をより明らかにするために、主実験と同様の条件で、40 Gyの肝左葉部分1回照射を施行し、照射前および1週間後の体内ラベル法による血液プールシンチグラム(以下血液プールシンチと略す)

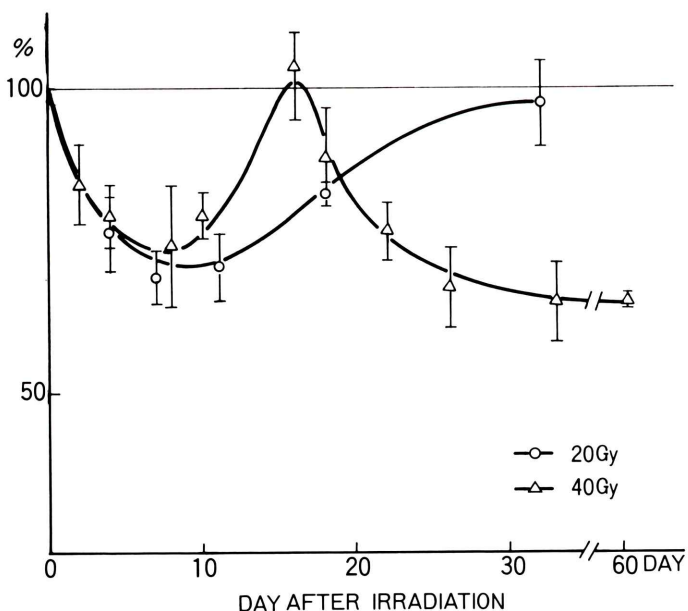


Fig. 1 Changes in $^{99\text{m}}\text{Tc-Sn}$ -colloid uptake ratio of non-irradiated region to irradiated region.

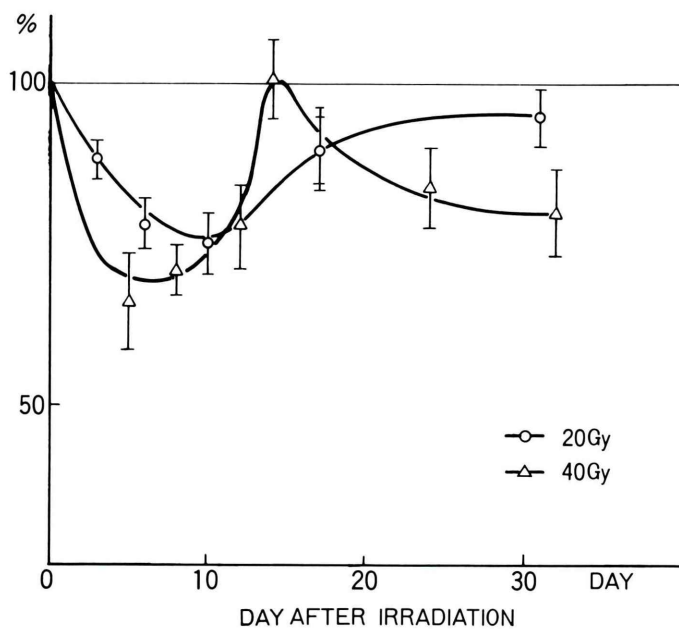


Fig. 2 Changes in ^{99m}Tc -EHIDA uptake ratio of non-irradiated region to irradiated region.

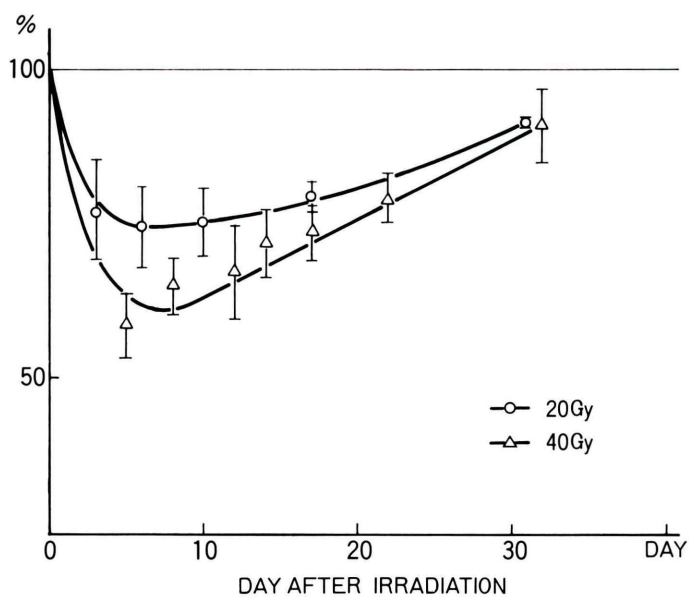


Fig. 3 Changes in liver excretory value of irradiated liver.

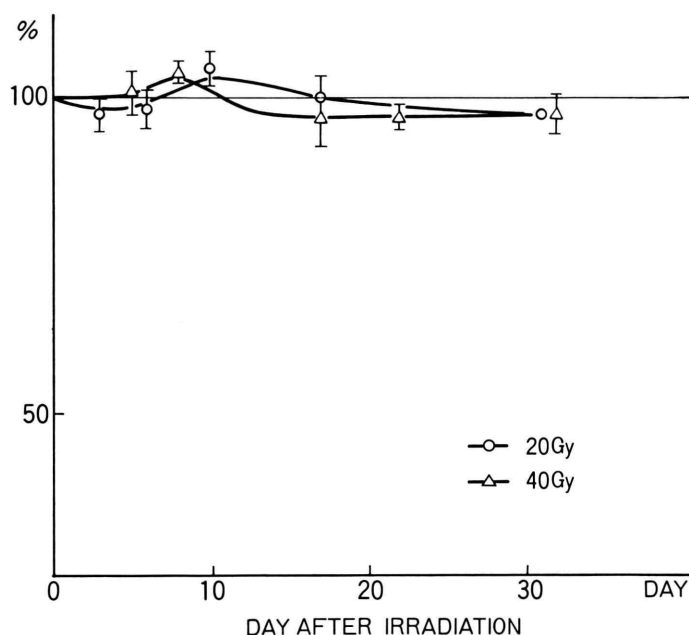


Fig. 4 Changes in excretory value ratio of non-irradiated region to irradiated region.

を施行した。この画像もデータ処理装置に収集し、照射部への血液分布を検討した。

III. 結 果

【主 実 験】

1. 肝シンチにおける取り込みについて

Figure 1 に示すごとく、20 Gy では照射直後より取り込みは急速に低下し10日目前後が最低となり、その後ゆるやかに回復する。40 Gy では最初の1週間での取り込みの低下は20 Gy とほぼ同様であるが、その後の回復は速やかであり、照射後16日付近では一部は照射前の値を上回る回復を示した。この後取り込みは再び低下し、60日以後になっても回復しなかった。

2. 肝胆道シンチにおける取り込みについて

Figure 2 に示すごとく、20 Gy 照射では10日ほどのうちに取り込みは低下し、その後ゆるやかな回復を示した。これに対し40 Gy では20 Gy よりも急速な低下を示した後、13日付近を頂点とする回復を示し、その後再び低下した。

両シンチグラムにおける照射後の取り込みの変化は、全体としてほぼ同様な経過であるが、いずれの線量においても肝シンチでの回復は、肝胆道シンチでの回復よりも2日から3日遅れている。

3. 肝胆道シンチにおける照射部の局所 Ke 値について

Figure 3 に照射部における Ke 値の変化を示す。いずれの線量においても1週間付近までは急速な低下を示し、その後回復してゆくが、その回復はゆるやかであり、30日以後に照射前の値近くまで回復した。この変化は前述の取り込みの変化とは無関係な動きを示した。また、局所 Ke 値の障害の程度は線量に依存していた。

4. 肝胆道シンチにおける照射部と非照射部の局所 Ke 値について

Figure 4 に非照射部と照射部との局所 Ke 値の比を、照射前の比を100に正規化したもので示す。なお、肝右葉の関心領域は胆嚢や胆管系の影響を受けない範囲で、できるだけ照射野より離して設定した。いずれの線量の場合も10日付近でわずか

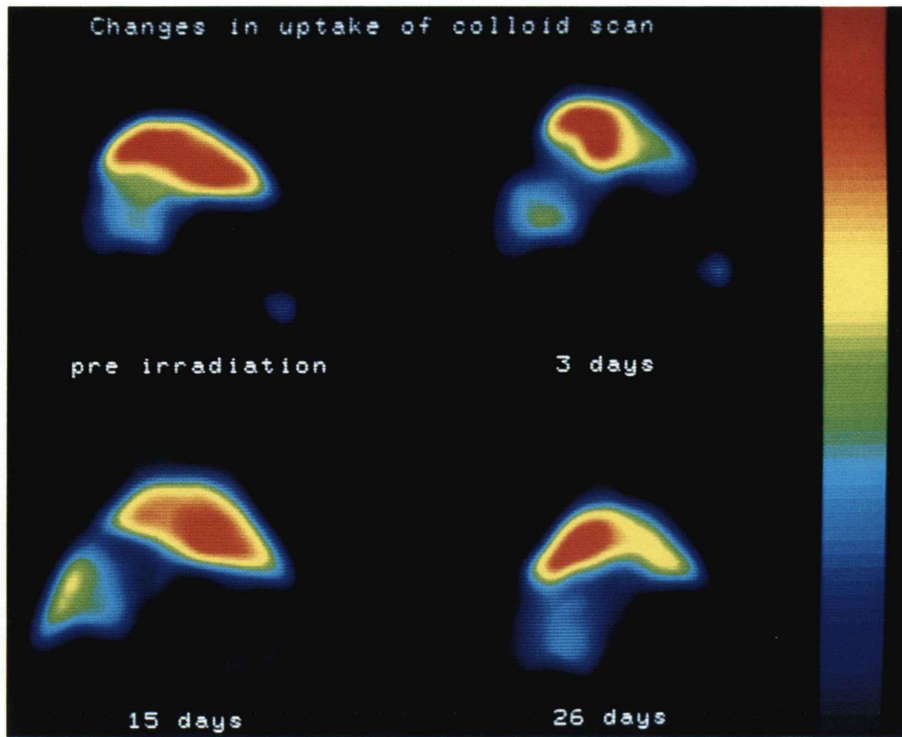


Fig. 5 Image display of ^{99m}Tc -Sn-colloid scintigram. Transient recovery of colloidal uptake were demonstrated.

な変動を示すこと以外、実験中の全期間を通じて Ke 値が肝全体で一様に変化していることが観察された。

【追加実験】

1. 低線量全肝 1 回照射による肝胆道シンチの Ke 値の変化について

照射前と照射後の Ke 値の変化は、照射前の値を 100 に正規化したところ 118 ± 6 と上昇傾向が見られた。これは t 検定によれば、0.1% 以下の危険率で有意な上昇と判定される。

2. 血液プールシンチにおける取り込みについて

照射前後の、照射部の非照射部に対する取り込み比を測定し、照射前の取り込み比を 100 に正規化したところ、 135 ± 24 と増加を示した。これは 1% の危険率で有意な上昇と判定される。

IV. 解析例

次に、実際のシンチグラムおよび Ke 値解析の 1 例を呈示する。これらは同一個体の画像をデータ処理装置のディスプレイに表示したものである。

Figure 5 は 40 Gy 照射例の照射前、3 日後、15 日後、26 日後の肝シンチである。先のグラフ上の変化に示されたごとく、照射された部分が欠損となり、一度回復するがその後再び欠損となる過程が明らかである。

Figure 6 は同一個体における照射前の Ke 値解析である。一般に肝の厚みの影響のためか照射前の個体においては、左葉側の方がやや高めの値を示す例が多かった。

Figure 7 は照射 4 日後の解析である。先の結果で述べたごとく、 Ke 値の低下は著しいものの、照射部と非照射部の間の Ke 値の差はわずかである。

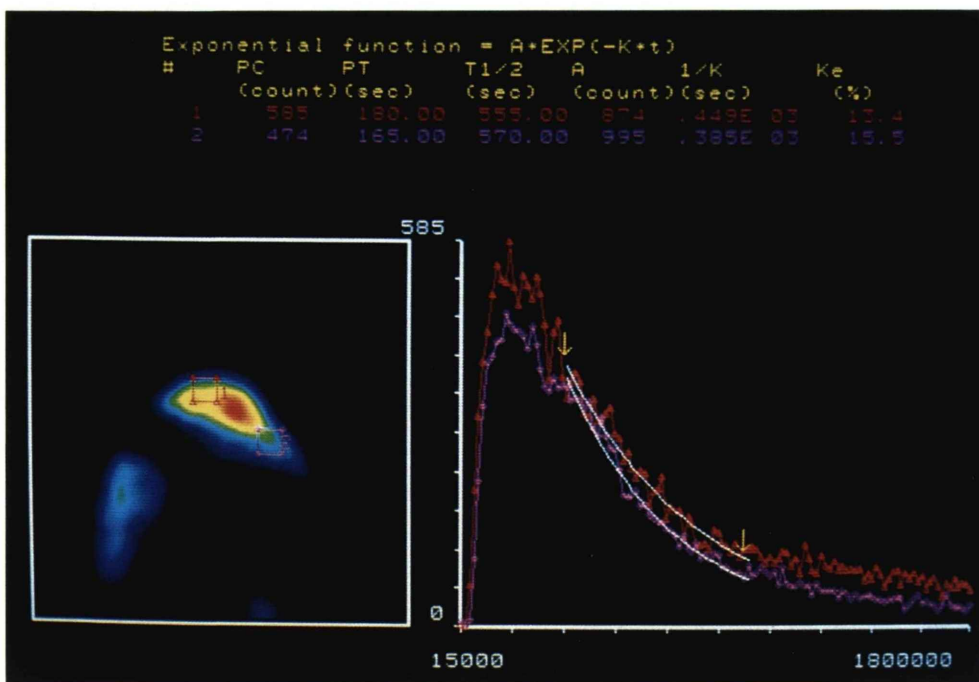


Fig. 6 Calculation of the regional liver excretory value in initial study.

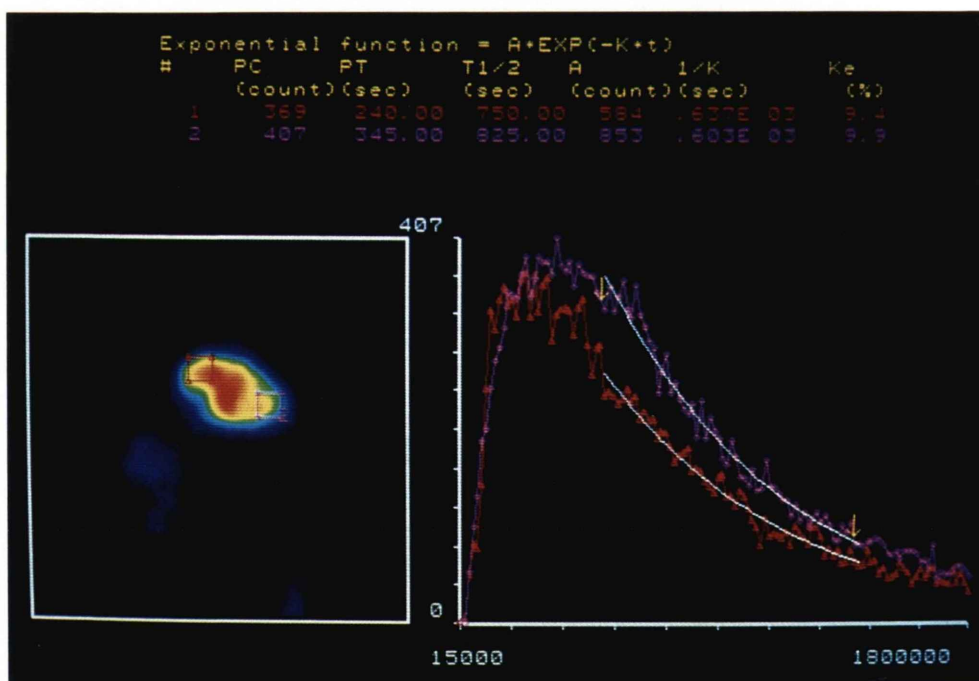


Fig. 7 Calculation of the regional liver excretory value in four days after irradiation.

V. 考 察

肝臓照射後のシンチグラムの変化は、臨床例^{8,9)}や成書¹⁰⁾によると、欠損をきたしたり、その欠損の回復を見ることがあるとされている。しかし、その過程の詳細な記述はほとんどされていない。一部には、肝臓照射後の RI の取り込みについての実験的な報告も見られ、切り出した肝のシンチレーションカウンターによる計測^{11,11)}や、シンチグラム上での検討¹²⁾も見られる。しかし前者は、検体を1回計測ごとに屠殺するため、経時的かつ細胞系を分離した観察が困難であり、後者は機器の性能により定量性に乏しいものとなっている。

そこで今回、同一個体群について2種類のシンチグラム上での変化を定量的に連続して観察した。

本実験では、照射後1週間から2週間のあいだに肝シンチ、肝胆道シンチともに一過性の取り込みの低下が見られた。この現象は、追加実験2において照射部の赤血球の分布が増加することから、光顕所見^{13,14)}で見られるうっ血および血管内皮障害に対応し、照射後に起こる毛細血管障害¹⁾、つまり急性放射線肝炎 (acute radiation hepatitis)¹⁵⁾によるものと考えられる。40 Gy では20 Gy と同様な初期の変化に続いて、いったん回復した取り込みが再度低下し、その後の回復は見られなかった。これは間質の繊維化が主体となった恒久性の肝の変化^{11,16)}によるもので、慢性放射線肝炎 (chronic radiation hepatitis)¹⁵⁾による変化と考えられる。

前者における変化は、近年言われているのと同様同じ線量で観察されたが¹⁶⁾、このような急性放射線肝炎の時期と、その後の回復について実際の症例では報告は見られていない。これは、実際の照射では総線量がこの値を超えることが多く、変化の起こる時期が分割照射の施行期間中にあたっており、回復を観察する機会がないまま慢性変化に移行してしまうためと考えられる。

後者についても、シンチスキャナーによる観察¹⁷⁾とよく一致した結果である。全肝照射が行われた臨床症例^{16,18)}ともよく一致した線量および障

害期間となっている。よって、肝組織の恒久的障害に対する安全域は少なくとも40 Gy を超えない¹⁹⁾と考えられる。

取り込みの回復については、肝シンチと肝胆道シンチにおいて、前者に2日から3日の遅れが見られる。これは、障害された Kupffer 細胞の増殖および回復の場が肝にはなく²⁰⁾、主に骨髓よりの遊走による再分布によって再生されるためと考えられる。薬物により引き起こされた Kupffer 細胞の障害の回復には4日を要するとされており²⁰⁾、今回の結果とよく一致している。したがって、肝シンチでの回復の遅れは、遊走、再分布に要した時間が回復時期の差となって現われたものと考えられる。

肝臓照射後の Ke 値の変化は RI の取り込みの場合のような複雑な変化はみられないが、1週間前後までの低下と、その後の緩やかな回復がみられた。この回復は、RI の取り込みの変化とは全く無関係な変動を示しており、肝細胞自身の機能も障害されていることを示している。血流の変化と、Ke 値の変化が無関係であることは、Ke 値は局所へのトレーサー到達量の多少とは無関係に、排泄速度のみを表しているためと考えられた。これらの変化が20 Gy より観察されたことは、電顕におけるミトコンドリアの変化^{5,21)}が低線量領域より認められることと、実際の肝細胞の機能障害とのつながりが示唆されたものと考えられる。この変化は40 Gy にてより強く、線量依存性が認められた。

肝外照射にて肝機能に変動がみられること、肝照射に全身照射が加わると障害が増強されるという報告^{11,22)}、肝部分照射と化学療法が重複するとより少ない線量で肝障害が現われる²³⁾との報告は見られる。しかし照射部と非照射部の Ke 値の間に全期間を通じて有意な差が認められないことは、これまで報告されたことはない。その原因として散乱線の影響、血流障害、全肝性の胆管炎等が考えられた。しかし、追加実験1のごとく、散乱線の影響は否定的であった。追加実験2のごとく、血液プールシンチにて明らかに左葉に優位の血流

異常がみられ、血流障害が原因で肝全体にほとんど同じ位の Ke 値の障害が起こることは考えにくい。家兎の場合、肝左葉はむしろ末梢側である。そこになされた照射で、20 Gy 以上の照射によって起こるのと同程度の胆管炎が肝全体に広がり、かつ非照射部の Ke 値の障害にまでも線量依存性が認められることは考えにくい。したがって、この所見はなんらかの強い間接的な効果が存在することを示唆するが、現在のところこの直接の証明は困難である。障害の程度と線量の関係の、より詳細な検討とともに、今後の課題と考えられた。

VI. 結 論

実験的に作製した放射線肝障害の肝シンチおよび肝胆道シンチによる経時的かつ定量的な観察により以下の結論が得られた。

1. 急性放射線肝障害と慢性放射線肝障害を定期的に分離して観察することができた。
2. その結果、肝臓は前者においては放射線に対し感受性が高く、後者においては中等度の感受性を示すことがわかった。
3. 急性放射線肝障害からの回復は Kupffer 細胞の方が肝細胞よりも遅れる。これは Kupffer 細胞の回復が骨髄よりの遊走によるためと考えられる。
4. 肝排泄率は、比較的低い線量にて障害された。
5. 肝排泄率の障害は RI の取り込みとは独立した変化を示し、その程度は線量依存性が認められた。
6. 放射線肝障害には間接的な作用の存在することが示唆された。

謝辞 稿を終えるにあたり、ご校閲をいただきました菱田豊彦教授に深謝いたします。また、貴重な助言や指導をいただいた篠塚明講師、実験に快く協力して下さった RI 室ならびにコバルト室の諸兄に謝意を表します。

スズコロイド Tc-99m キットを提供いただいた日本メジフィジックス株式会社、およびテクネチウム EHIDA キットを提供いただいたアマシャム薬品株式会社に感謝いたします。

なお、本論文の要旨は、第 45 回日本医学放射線学会総会ならびに第 25 回日本核医学会総会において報告した。

文 献

- 1) 高橋久男：肝臓照射後における肝機能検査について。昭和医学会誌 35: 279-288, 1975
- 2) 中江登志男：X 線照射の肝機能に及ぼす影響 (第 1-3 報)。日本医放会誌 19: 897-917, 1959
- 5) 早川勝巳：X 線照射の肝臓組織に及ぼす影響について (第 1-4 報)。日本医放会誌 19: 293-321, 1959
- 6) Fellows KE, Varoter GF, Tefft M: Hepatic effects following abdominal irradiation in children; Detection by ^{198}Au scan and confirmation by histologic examination. Am J Roentgenol 103: 422-431, 1968
- 7) 坂東一彦：正常組織に対する放射線の作用 (肝排泄能に対する効果)。日本医放会誌 34: 59-70, 1973
- 8) Spencer RP, Knowlton AH: Redistribution of radiocolloid uptake after focal hepatic radiation. Oncology 32: 266-268, 1975
- 9) Herbst KD, Corder MP, Morita ET: Hepatic scan defects following radiotherapy by Lymphoma. Clin Nucl Med 3: 331-333, 1978
- 10) 浜本 研, 山本和高：新核医学, 第 1 版, 鳥塚莞爾編著, 金芳堂, 東京, 1982, p. 348
- 11) 菱田豊彦, 志村秀夫, 高橋久男：被照射肝の機能障害。癌の臨床 21: 545-548, 1975
- 12) 長瀬勝也, 齊藤敏三：放射線照射の肝に及ぼす影響について。日本医放会誌 30: 167-177, 1970
- 13) 藤原寿則：正常組織に対する放射線の作用 (3. 肝毛細血管に対する作用)。日本医放会誌 29: 553-557, 1969
- 14) Reed GB, Cox AJ: The human liver after radiation injury. Am J Pathol 48: 597-607, 1966
- 15) Lowin K, Millis RR: Human radiation hepatitis. Arch Pathol 96: 21-26, 1973
- 16) Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, et al: Radiation hepatitis. Am J Roentgenol 93: 200-209, 1965
- 17) 坂本良雄, 春田敏夫, 大畑武雄, 他：放射線肝障害。日本医放会誌 30: 1009-1018, 1971
- 18) Johnson PM, Grossman FM, Atkins HL: Radiation induced hepatic injury. Am J Roentgenol 99: 453-463, 1967
- 19) Rubin P, Casarett GW: Clinical Radiation Pathology, WB Saunders, Philadelphia, 1968, pp. 266-292
- 20) Souhami RL, Bradfield JW: The recovery of hepatic phagocytosis after blockade of Kupffer cells. J Reticuloendothelial Soc 16: 75-86, 1974
- 21) 長瀬勝也：放射線照射に於ける各種臓器の細胞学的変化に関する研究。日本医放会誌 22: 1249-1257, 1963

- 22) 坂東章二：X線照射の肝機能に及ぼす影響。日本医
放会誌 **25**: 101-114, 1965
23) Tefft M, Traggis D, Filler RM: Liver irradiation in

children; acute changes with transient leukopenia
and thrombocytopenia. Am J Roentgenol **106**:
750-765, 1969

Summary

Evaluation of Radiation Induced Hepatic Injury Using Scintigraphic Methods

Hiroki TAKENAKA

Department of Radiology, School of Medicine, Showa University, Tokyo, Japan

An experimental study was undertaken to investigate effects of irradiation of the liver. The left liver lobe of the rabbit was irradiated at a single dose of 20 or 40 Gy, and subsequent changes were observed by serial scintigraphy using Tc-99m-Sn-colloid and Tc-99m-EHIDA. The scan images were acquired to data-processor. The uptake ratio of irradiated area to non-irradiated area and regional excretory value (Ke-value) were measured to estimate acute and chronic radiation-induced hepatic injury, respectively. The changes in hepatic cells and Kupffer cells were estimated as well.

The data concerning with irradiation dose and duration of the injury showed good agreement with other past reports, though our data was more quantitative than those reports. Recovery of

decreased uptake of Tc-99m-Sn-colloid was delayed 2 to 3 days later than that of Tc-99m-EHIDA. The results demonstrated that in acute radiation-induced hepatic injury, recovery of Kupffer cells was delayed more than that of hepatic cells. This discrepancy was considered due to a difference of the repairment between these cell types in acute radiation-induced hepatic injury. The decrease of Ke-value in irradiated area was found to be dose dependent and no relation to regional uptake of EHIDA and Sn-colloid. Moreover the decrease of Ke-value was observed even in non-irradiated region, suggesting that liver irradiation may induce an indirect effect.

Key words: Liver, Irradiation, Hepatic injury.