

〔原 著〕

放射線照射によるマウス顎下腺組織の形態的变化に関する実験的研究
—放射線学的所見と病理組織学的所見の比較検討を中心に—

稲垣 肇

東日本学園大学歯学部歯科放射線学講座

(指導：金子昌幸教授)

Experimental Study on Morphological Changes
of Irradiated Mouse Submaxillary Glands.

Hajime INAGAKI

Department of Dental Radiology, School of Dentistry,
HIGASHI-NIPPON-GAKUEN UNIVERSITY

(Director: Prof. masayuki KANEKO)

Abstract

The morphological changes of submaxillary glands irradiated by X-ray radiation were examined by salivary gland scintigraphy with $^{99m}\text{TcO}_4^-$ and angiography, and the observations were compared with pathological findings.

The results obtained were as follows:

- 1) The submaxillary gland images obtained after irradiation gradually reduced in size, and the accumulation of $^{99m}\text{TcO}_4^-$ per unit area gradually increased.
- 2) Histologically, irradiated tissue showed mild atrophy of the acinus and granular convoluted tubules.
- 3) The vascular system of submaxillary gland irradiated by X-ray radiation showed only little change, and there was no relationship between the vascular changes and scintigraphic findings.
- 4) Histological findings showed that the effect of irradiation on the mouse salivary glands were small, like the microsialographic findings.

本論文の要旨の一部は第31回日本歯科放射線学会総会 (平成元年10月 徳島), 第9回東日本学園大学歯学会学術大会 (平成3年2月) において発表した。

受付：平成5年3月19日

5) In conclusion, it was shown that scintigraphy showed morphological changes even with the slight histological changes.

Key words : Irradiated mouse, salivary gland scintigraphy, $^{99m}\text{TcO}_4^-$

I. 緒 言

口腔癌、特に扁平上皮癌は、ほとんどが直視可能な部位に発生し、放射線感受性が比較的高いので、審美的、機能的要素によりできるだけその形態や機能を保持しておく必要のある場合には、放射線治療は不可欠なものとされている。しかし、放射線治療の際、癌組織以外の正常な部位や組織に対する放射線障害が、舌、口腔粘膜などの口腔軟組織にしばしば発生する。頭頸部においては、唾液腺機能障害^{1,2)}、歯牙形成障害³⁾、骨壊疽⁴⁾、う蝕の多発⁵⁾などが挙げられる。これらの中で、臨床的には、唾液腺機能障害が重要な障害の1つとして挙げられている。さらに近年、局所放射線照射による組織障害のうち、放射線の微小血管系に対する影響が重要視されてきており^{6,7)}、血管内皮細胞の退行性変性、崩壊、壊死などが血管内腔の狭小化あるいは閉塞の要因となり、血栓形成を促進し、局所循環障害の原因になることが示唆されている^{8,9)}。このようなことから放射線による唾液腺機能障害は、単に唾液排泄能のみでは評価できず、唾液腺の機能はもとより血管系についても評価する必要がある。それらの評価はヒト唾液腺組織で行うことが望ましいが、実験的研究にヒト唾液腺組織を用いることは困難であり、動物実験に頼らざるを得ないのが実状である。しかし、動物実験では種の相違によって得られる結果が異なることことが避けられない。例えば、ヒト唾液腺組織や家兎唾液腺組織では明らかな変化が認められる大線量の照射であっても、マウス唾液腺組織やラット唾液腺組織では、あまり変化が認められないとの報告がなされてい

る¹⁰⁻¹³⁾。しかし、これらの報告の多くは病理組織学的変化を中心に述べられたものであり、唾液腺シンチグラフィを用いて検索したとの報告は認められない。従って、組織学的変化があまり見られない照射マウスの唾液腺の変化を、唾液腺シンチグラムと比較検討したとの報告もほとんどないといえる。

そこで今回著者は、マウス顎下腺にX線を照射し、照射後の形態的变化を $^{99m}\text{TcO}_4^-$ による唾液腺シンチグラフィと血管造影法で経時的に観察し、組織学的所見との比較検討を行った結果、興味ある知見を得たので報告する。

II. 実験材料ならびに実験方法

1. 実験動物

実験動物としては、8週齢のDDY系雄性マウスを使用した。なお、Kanekoら¹⁴⁾によると、ラットでは甲状腺にイメージするが、唾液腺にはイメージしないため、マウスとした。実験動物の飼育は、一定条件の室内で、固形飼料と水道水を常時与えながら行った。また、実験に先だって1週間の予備飼育を行った。

2. 顎下腺への放射線照射方法および観察期間

使用した放射線はX線である。X線発生装置としてはSOFRON・TYPE・BST-1505CX（綜研社製）を用いた。放射線照射は、ペントバルビタール麻酔下で、著者が考案した固定台に仰臥位に固定し、線源と顎下腺相当部の皮膚が密着するようにして行った。他の部位は厚さ2mmの鉛板で遮蔽した。照射線量は、1日1回4Gy（線量率0.5Gy/min）の分割で行い、総線量で16Gyと32Gyとした。なお照射後の観察期間は、照射終了後1日目、3日目、7日目、14日

目, 28日目, 42日目, 56日目および70日目とし, 無照射群を含め, 16Gy, 32Gy各照射群を各9匹とした。

3. 唾液腺シンチグラフィ

用いた放射性医薬品は ^{99m}Tc -pertechnetate ($^{99m}\text{TcO}_4^-$)であり, 37MBqを腹腔内注射にて投与し, 投与後20分から撮像を開始した。撮像条件は, いずれの場合も, 距離0 cm, 露出400, 撮像カウント150Kcとした。撮像方向は歯軸方向で行った。撮像装置は米国Searle社製のLFOV型ガンマカメラとデータ解析装置 (Scintiview I) であり, コメリータは当教室で改良した小動物用の改良型ピンホールコリメータを使用した^{15,16)}。

唾液腺シンチグラムの観察の方法は, 形態的变化を観察するとともに, 画像処理装置 (Olympus-Aviox1500) を用いて唾液腺組織における単位あたりの ^{99m}Tc 集積量の経時的变化を測定することとした。すなわち, 単位面積あたりの輝度を測定することにより, ^{99m}Tc の集積量を測定する方法を採用した。

4. 血管内造影剤注入法

血管内への造影剤の注入は, 小林¹⁷⁾が行った方法に準じて行った。すなわち, エーテル麻酔下にてマウスを固定台に仰臥位に固定し, 頸部から腹部へ正中切開を加え, 胸部を開き, 心臓を露出した。また, 駆血のために, 左右の総頸動脈を露出し, 下行大動脈を胸部で結紮した。その後, 左心室に注射針 (テルモ製25G) を刺入し, ポリエチレンチューブをつないだカニューレにて, バルギンSゾル3号を造影剤として注入した。造影剤注入に先立ち, 血液凝固を防止し, 駆血洗浄を行うため, ヘパリン添加生理食塩水にて十分に洗浄, 還流を行い, 血液を一掃した。その後, バルギンSゾル3号を注入した。生理食塩水および造影剤の流出は総頸動脈を切開して行った。注入装置はシャープS式動脈内持続注入ポンプ (MP-25) であり,

40mmHgの定圧で持続注入した。造影剤および生理食塩水は約38°Cに加温して注入した。注入にあたり, 顎下腺や舌が造影剤で十分に白くなったところを注入完了の目安とした。造影剤の注入終了後, ただちに顎下腺を摘出し, 10%中性ホルマリン溶液で固定した。固定終了後, 片側をパラフィンで包埋し, 反対側をセロイジンで包埋した。パラフィン包埋を施した標本は組織学的検索に, セロイジン包埋を施した標本は, microangiographyに供した。

5. 組織学的検索

顎下腺の組織を10%中性ホルマリン溶液で固定し, 顎下腺の最大断面を切り出し, 通常の方法により5 μm のパラフィン包埋切片を作製した。染色はHematoxylin-Eosin, Azan-Malloryの染色を行い, 検鏡に供した。

6. 組織計測学的検討 (Fig. 1,2)

顎下腺のうち顆粒管および腺房の放射線照射による影響を以下の画像解析装置 (オリンパスアビオ社製画像処理プロセッサTVIP4100と画像解析ソフト・イメージコマンド4198からなるXL500) を用いて計測を行った。顎下腺を構成する要素の一つである顆粒管は固有の形態的特徴を有し, 隣接する組織との区別が容易で

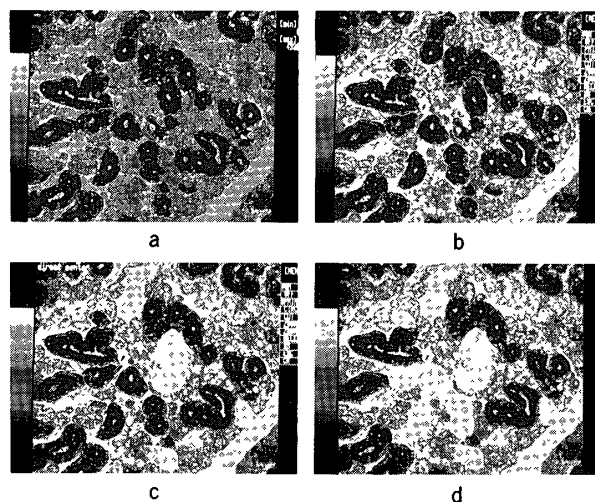


Fig. 1: Histometrical images (area of granular convoluted tubule)

あるため、顆粒管基底側が明瞭に染色される Azan-Mallory染色を用いた (Fig. 1)。顎下腺 Azan-Mallory染色標本上で3視野を無作為に抽出し、各顆粒管の面積を測定した。同様の方法で腺房の面積を測定した (Fig. 2)。放射線照射前の顆粒管の面積と照射後の顆粒管の面積を

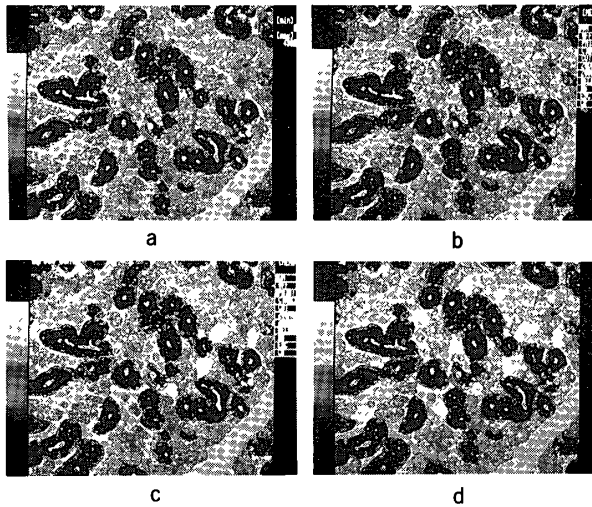


Fig. 2: Histometrical images (area of acinus)

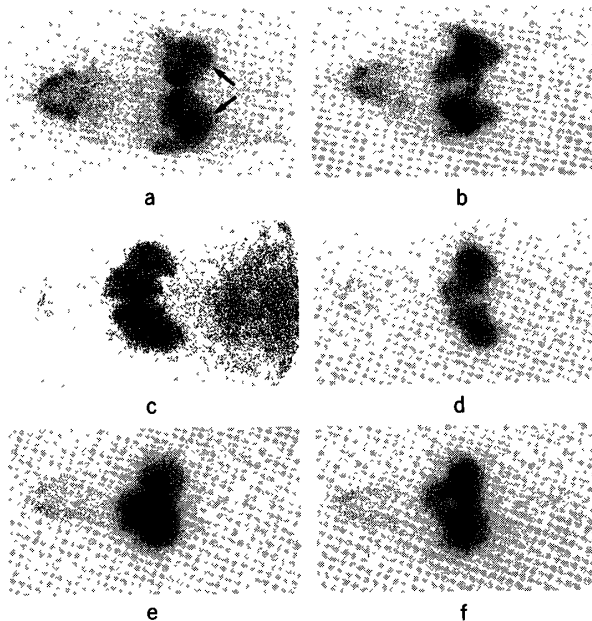


Fig. 3: Scintigram (3-a: control, ↑ salivary gland, 3-b: first day after 16Gy irradiation, 3-c: 3rd day after 16Gy irradiation, 3-d: 7rd day after 16Gy irradiation, 3-e: 28rd day after 16Gy irradiation, 3-f: 70rd day after 16Gy irradiation)

1, 3, 7, 14, 28, 42, 56, 70日と経時的に観察し、比較した。同様に腺房の面積についても比較した。Mann-whitney検定法による有意差検定を行った。顆粒管の面積あるいは腺房の面積を16Gy, 32Gyの照射後のそれぞれの面積の変化も比較検討した。

7. Microangiography

Microangiographyはセロイジン包埋を施した標本を用いて行うこととし、約200 μ m薄切切片を作成した後に、日本ソフテックス社製軟X線発生装置 (Sofron CMR型) を用い、コンタクトマイクロラジオグラムを得る方法で行った。用いたX線フィルムはKodak社製のHigh Resolution Film SO-343である。撮影は焦点被写体間距離7 cm, 管電圧10kVp, 管電流5 mA, 撮影時間10minの一定条件下で行った。撮影後のフィルム処理は、指定現像法で行った。

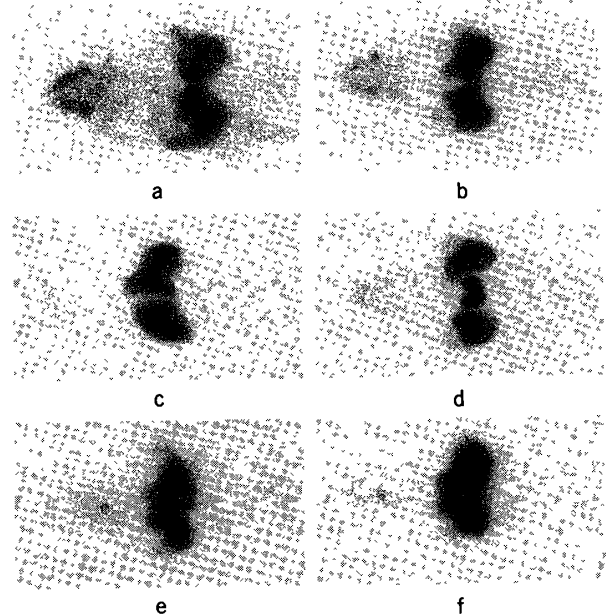


Fig. 4: Scintigram (4-a: control, 4-b: first day after 32Gy irradiation, 4-c: 3rd day after 32Gy irradiation, 4-d: 7rd day after 32Gy irradiation, 4-e: 28rd day after 32Gy irradiation, 4-f: 70rd day after 32Gy irradiation)

III. 実験結果

1. 唾液腺シンチグラフィによる検索

1) 対照群

対照群の形態的観察 (Fig. 3-a, 4-a) では、左右対称性の均等な集積を示し、境界は明瞭であった。

2) 16Gy照射群

照射1日後の形態的観察 (Fig. 3-b) では、唾液腺の形態は左右対称性であり、対照と同様の所見を示した。単位あたりの集積も 3.67 ± 0.19 と、対照との変化はほとんど認められなかった。照射3日後 (Fig. 3-c) でも、形態的には、対照ならびに1日後と同様の所見を示し、集積値を 3.69 ± 0.11 と、ほとんど変化は認められなかった。照射7日後 (Fig. 3-d) では、3日目に比べればやや弱い取り込みを示したが、形態的变化は認められなかった。しかし、集積値は 3.48 ± 0.17 と、やや低下した所見を示した。照射28日後 (Fig. 3-e) では、14日目に比べて集積の著しい亢進を示した。照射70日後 (Fig. 3-f) では、56日目に比べて、さらに限局性の取り込みを示した。

^{99m}Tc の集積値は、14日目以後70日目まで徐々に増大し、形態的な縮小傾向と相反する所見を示した (Table 1)。

3) 32Gy照射群

照射1日後の形態的観察 (Fig. 4-b) では、同時期の16Gy照射群に比べ、やや強い取り込みが認められた。しかし、 ^{99m}Tc の集積値は $3.68 \pm$

0.21 と、16Gy照射群とほぼ同程度であった。照射3日後 (Fig. 4-c) でも、左右対称性で、対照ならびに1日目と同様の所見を示した。照射7日後 (Fig. 4-d) では、同時期の16Gy照射群に比べて、限局性の弱い集積を呈し、形態の変化も認められ始めた。照射28日後 (Fig. 4-e) では、同時期の16Gy照射群に比べると、やや強い取り込みであるが、32Gy照射7日後に比べ、やや強い集積像を呈した。照射70日後 (Fig. 4-f) では、16Gy照射70日後の所見と同様の取り込みを示した。また、32Gy照射28日後に比べても、同様の所見であった。

^{99m}Tc の集積値は、3日目以降徐々に大きくなるものの、単位面積あたりについては、16Gy照射群とほぼ同様の値であった (Table 1)。

(小活)

16Gyならびに32Gy照射の両群ともに、照射終了後28日目以後から、集積の増加を認め、縮小傾向などの形態的变化も著明となった。32Gy照射群では、16Gy照射群よりも、より強い取り込みを認める傾向にあった。

しかし、単位面積あたりの ^{99m}Tc の集積値は両群ともにほぼ同様の値を示し、有意差は認められなかった。

2. 血管造影による検索

1) 対照群

血管は、比較的移行的に分岐しながら単調な走行を呈し、蛇行や彎曲ならびに拡張や狭窄は認められなかった。造影剤の分布は、均等に認められた (Fig. 5-a, 6-a)。

Table 1 Accumulated change in $^{99m}\text{TcO}_4^-$ per unit area (1mm^{-2})

	control	1 day	3 days	7 days	14 days	28 days	42 days	56 days	70 days
16Gy irradiation groups	3.69 ± 0.21	3.67 ± 0.19	3.69 ± 0.11	3.48 ± 0.17	3.79 ± 0.13	3.71 ± 0.06	3.90 ± 0.17	3.96 ± 0.06	3.98 ± 0.06
32Gy irradiation groups		3.68 ± 0.21	3.71 ± 0.26	3.74 ± 0.09	3.74 ± 0.18	3.79 ± 0.17	3.90 ± 0.21	3.91 ± 0.09	4.08 ± 0.04

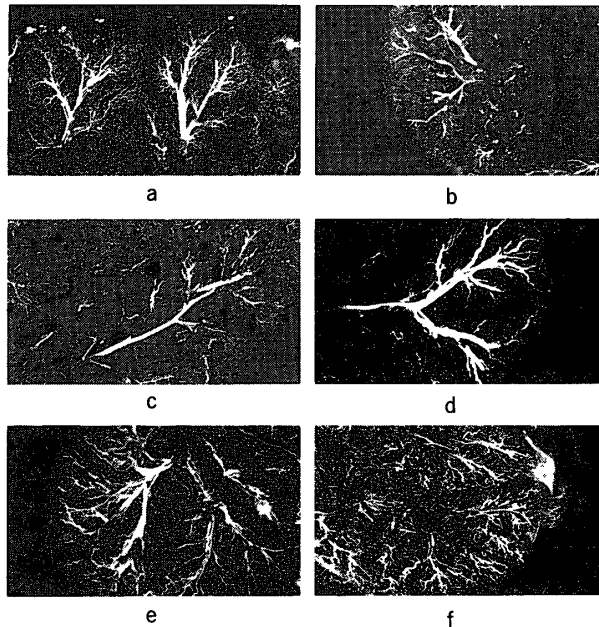


Fig. 5 : Microsialographic image (5-a : control, 5-b : first day after 16Gy irradiation, 5-c : 3rd day after 16Gy irradiation, 5-d : 7rd day after 16Gy irradiation, 5-e : 28rd day after 16Gy irradiation, 5-f : 70rd day after 16Gy irradiation)

2) 16Gy照射群

照射1日後から7日後(Fig. 5-b,c,d)までは、血管の分布も均一であり、対照と同様の所見を示した。照射28日後(Fig. 5-e)になると血管系にわずかな拡張が認められ始めたが、狭窄や彎曲などの変化は未だに認められなかった。照射70日後(Fig. 5-f)に至っても、軽度の拡張や断裂以外の変化は著明ではなかった。

3) 32Gy照射群

照射1日後から7日後(Fig. 6-b,c,d)までは、対照群ならびに同時期の16Gy照射群と同様の所見を示し、血管系の変化は何ら認められなかった。16Gy照射群と同様に、照射28日後(Fig. 6-e)からわずかな血管の拡張が認められ始めたが、彎曲や狭窄などの変化は認められなかった。照射70日後(Fig. 6-f)に至っても、16Gy照射群と同様に、軽度の拡張や断裂以外の変化は著明ではなかった。

(小活)

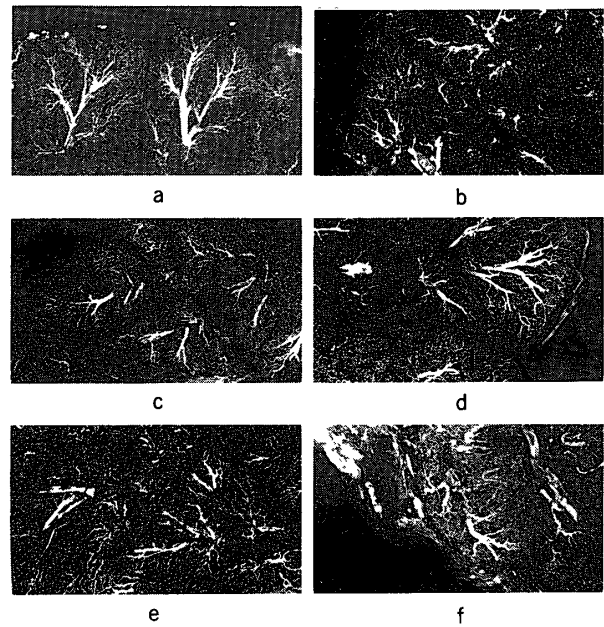


Fig. 6 : Microsialographic image (6-a : control, 6-b : first day after 32Gy irradiation, 6-c : 3rd day after 32Gy irradiation, 6-d : 7rd day after 32Gy irradiation, 6-e : 28rd day after 32Gy irradiation, 6-f : 70rd day after 32Gy irradiation)

16Gy照射群、32Gy照射群の両群とも、血管系への放射線の影響は小であることが確認された。

3. 組織学的検索

1) 対照群

マウスでは顆粒管が目立ち、その間にわずかの結合組織を伴っている。腺房の上皮細胞はやや暗い細胞質をもち、核は1個で卵円形ないし円形を呈している腺細胞で、数個集まり腺房を構成している。顆粒管は好酸性に染まる顆粒を有し、細胞質を充満している。その細胞は円形の核を有し、基底側寄りに存在している。Azan-Mallory染色では、腺房や顆粒管の周囲に少量の膠原線維の分布を認めた(Fig. 7-a,8-b)。

2) 16Gy照射群

照射1日後(Fig. 7-b)、3日後(Fig. 7-c)ともに、腺房や顆粒管に軽度の萎縮性変化が認められ、以後時間とともに対照群とほとんど差異は認められなかった。腺房の変性消失、顆粒

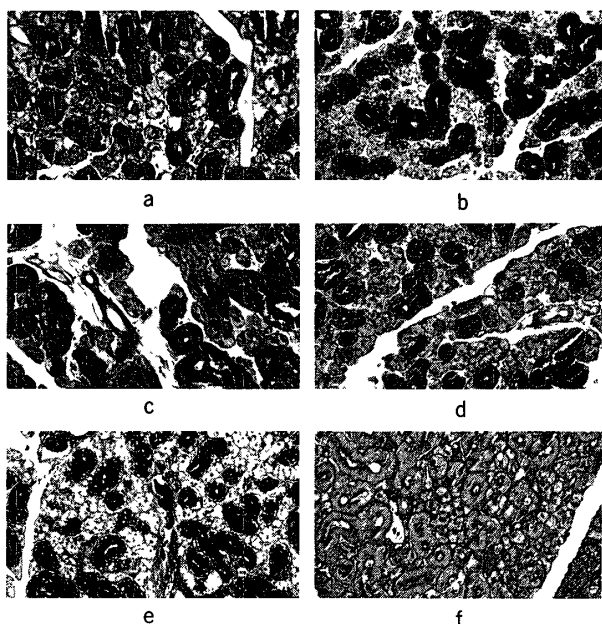


Fig. 7 : Histological images (7-a: control, 7-b: first day after 16Gy irradiation, 7-c: 3rd day after 16Gy irradiation, 7-d: 7rd day after 16Gy irradiation, 7-e: 28rd day after 16Gy irradiation, 7-f: 70rd day after 16Gy irradiation)

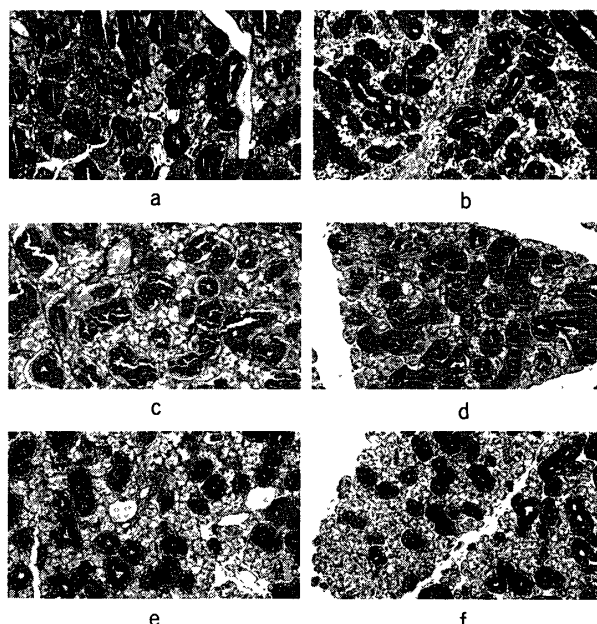


Fig. 8 : Histological images (8-a: control, 8-b: first day after 32Gy irradiation, 8-c: 3rd day after 32Gy irradiation, 8-d: 7rd day after 32Gy irradiation, 8-e: 28rd day after 32Gy irradiation, 8-f: 70rd day after 32Gy irradiation)

Table 2 Accumulated change in the granular convoluted tubule

irradiation groups \ days	control	1 day	3 days	7 days	14 days	28 days	42 days	56 days	70 days
16Gy irradiation groups	4.34 ± 1.53	a 2.64 ± 1.50	a 2.85 ± 1.18	3.16 ± 1.03	3.46 ± 1.00	3.81 ± 1.67	3.88 ± 2.11	4.00 ± 1.55	4.20 ± 1.31
32Gy irradiation groups		b 2.21 ± 0.53	a 2.82 ± 1.20	2.99 ± 1.36	3.12 ± 1.49	3.21 ± 1.89	3.42 ± 2.24	3.54 ± 1.10	3.76 ± 2.40

a : p < 0. 05 compared with control groups (× 10³ μm²)

b : p < 0. 01 compared with control groups

管の変性消失, 膠原線維の増加は認められなかった。

3) 32Gy照射群

照射1日後 (Fig. 8-b), 3日後 (Fig. 8-c) ともに, 線房や顆粒管に軽度の萎縮性変化が認められ, 16Gy照射群と同様の所見を呈した。照射7日後 (Fig. 8-d), 28日後 (Fig. 8-e), 70日後 (Fig. 8-f) と以後, 時間の経過とともに対照群とほとんど差異は認められなかった。

(小活)

16Gy照射群, 32Gy照射群の両群とも, 放射線照射による経時的な組織学的変化がごく軽度で, 照射線量の相違による変化は認められなかった。先人の報告¹⁰⁻¹³⁾と同様に, マウス唾液線では, 放射線照射による組織学的影響は極めて小であることが確認された。

4. 組織計測学的所見

1) 顆粒管の面積 (Table 2)

対照群の顆粒管の面積と照射群のその面積を比較すると, 統計的に有意差が照射終了後1日

Table 3 Accumulated change in the acinus

irradiation groups \ days	control	1 day	3 days	7 days	14 days	28 days	42 days	56 days	70 days
16Gy irradiation groups	13.9±8.71	4.91±1.90	8.38±2.90	9.26±3.43	9.85±2.62	10.37 ±5.23	11.32 ±5.77	12.29 ±5.30	15.13±9.59
32Gy irradiation groups		a 3.12±1.99	7.32±3.61	8.78±4.65	8.91±3.39	9.02±2.76	9.15 ±3.74	9.48 ±4.72	9.95±3.27

a : $p < 0.05$ compared with control groups ($\times 10^2 \mu\text{m}^2$)

目, 3日目に認められた。以後, 有意差は認められないが, 照射群の方が小さい傾向が認められ, 時間の経過とともに, 縮小した顆粒管の面積の回復傾向が認められた。16Gy照射群と32Gy照射群を比較すると, 統計的に有意差は認められなかったが, 32Gyの方が各観察日とも, 小さい傾向が認められた。

2) 腺房の面積 (Table 3)

対照群の腺房の面積と比較すると, 32Gy照射1日目のみ統計的に有意差が認められた ($p < 0.05$)。16Gy照射70日目の面積の結果以外は, 照射群の方が小さい傾向が認められ, 時間の経過とともに, 大きさ, すなわち縮小した腺房の面積の回復傾向が認められた。16Gy照射群と32Gy照射群を比較すると, 32Gy照射群の方が小さい傾向が認められた。

IV. 考 察

口腔領域の悪性腫瘍に対する放射線治療に際しては, 唾液腺が照射野に含まれることが多く, その後障害として口腔乾燥症などを併発することが多い。唾液腺に対する放射線照射の影響についての基礎的研究を文献的に見ると, これまでに幾つかの報告が認められる¹⁸⁻²⁰⁾。しかし, それらのほとんどが病理学的観察を中心としたものであり¹⁸⁾, 核医学的検索を行ったとの報告は比較的少ない。これまでに散見し得る放射線照射による実験的唾液腺障害についての報告は, 隈田²¹⁾や山形²²⁾によって報告されている程

度である。隈田²¹⁾は, 家兎耳下腺に50Gyの⁶⁰Co- γ 線を照射し, その後の経時的回復状態を, ^{99m}Tc-pertechnetateを用いて, 50日間にわたって観察した。^{99m}Tc-pertechnetateの摂取能は, 照射終了後10~20日目で最も低く, 対照あるいは非照射側耳下腺の約25%を示し, その後, 徐々に摂取能の上昇が見られ, 照射終了後50日目では, 対照のほぼ75%まで回復したと述べている。また山形²²⁾は隈田²¹⁾と同様の目的で家兎顎下腺に⁶⁰Co- γ 線を70Gy照射し, 56日間にわたる変化を, ^{99m}Tc-pertechnetateと¹³¹I-albuminを用い, 機能と血流量の両面から検討した。結果は隈田²¹⁾と異なり, 照射終了後7日目まで, 対照あるいは非照射側顎下腺に比べて著しい摂取能の増大を認め, 照射終了後14日目からは, ほぼ対照と同じレベルを保ったと報告している。これら両者の結果の相違は, 耳下腺と顎下腺の組織学的相違によるものであろうと考えられた。しかし, これらの報告は, いずれもがRI摂取量の測定と病理学的検索を中心に行われたものである。これまでのところ, 唾液腺シンチグラフィ, 特に, マウスなどの小動物に本法が応用されたとの報告はほとんどないといえる。マウスなどの小型動物に適する撮像装置が開発されていなかったことが最大の原因として挙げられる^{15,16,23)}。しかし, 近年になって, 長田ら²³⁾や金子ら^{15,16)}が, スキャナやカメラに付属するピンホールコリメータを改良することのみで, 小型動物のシンチグラムが明瞭に得られ, 小型動物

の形態的観察にシンチグラフィが使用可能となったと報告している。今回、著者も金子ら¹⁶⁾のピンホールコリメータを用いて、明瞭な唾液腺シンチグラムを得ることが可能となった。得られたシンチグラムでは、16Gyならびに32Gy照射の両群ともに、照射終了後28日目以後から、縮小などの形態的变化が比較的著明となり、32Gy照射群では、16Gy照射群よりも、より強い縮小を認める傾向にあった。しかし、唾液腺組織の単位あたりの^{99m}Tc集積量は、16Gy照射群と32Gy照射群を比較すると統計的に有意差は認められなかった。先人の報告^{37,38)}や著者の実験結果からも明らかなように、マウス唾液腺組織では、照射による組織学的変化や血管系の変化が小さいことが確認されている。変化の少なさは、種の特性であることが推測される。これらのことから、唾液腺シンチグラム上の変化は、組織そのものの変化による影響は小さく、むしろ照射による^{99m}Tc濃縮能の変化あるいは照射による導管の閉塞によるプール像の変化が主とした原因であるものと推測された。しかし、今回得た唾液腺シンチグラムでは、口腔への唾液の排泄が認められることから、導管閉塞によるプールは否定し得るものと考えられた。以上の事項については、唾液腺組織のtime-activity-curveを求めて確認することが望ましく、これからの検討事項と考えられる。

唾液腺シンチグラフィには、^{99m}TcO₄⁻²⁴⁻²⁶⁾が広く使われている。一般に、ヨウ素 (iodine) は、甲状腺、唾液腺、胃の粘膜に選択的に集積することが知られている²⁷⁻³⁰⁾。一方、VII Bの^{99m}TcO₄⁻やレニウム (rhenium) も同様の挙動を示すことが知られている。これらの組織は、これらの元素を濃縮する能力を持っており、ヨウ素化合物 (iodine) は唾液腺の導管上皮にとりこまれ濃縮されて、唾液に分泌されることがわかっている³⁰⁻³⁴⁾。テクネシウム (technetium) は、pertechnetiumの形でiodideと同様の動態を示

して唾液腺に集積する^{25,28,35,36)}ので、iodideと同様に唾液腺導管上皮で濃縮されると考えられている。

次に、血管系の関係を調べるために行ったマイクロアンジオグラフィによる観察について述べる。一般に、微小血管は大血管に比べ、放射線感受性が高く、放射線照射による各種組織障害において、微小血管の障害が、早期障害、あるいは晩期障害の発生の原因として注目されてきた。今回著者は、バルギンSゾルによるマイクロアンジオグラフィにより、血管の走行状態を二次元的に観察したが、組織学的所見と同様に、放射線照射による血管系への影響は極めて小であった。これらの所見は、血管系の変化と^{99m}Tc摂取量の増加は無関係であることが推測された。

病理組織学的変化についてであるが、放射線による唾液腺障害の形態学的所見については、各種の動物を用いて観察されている。動物の種類によってはヒトに比べて障害が軽く、急性の変化をおこしにくいと述べられている¹⁰⁻¹³⁾。今回著者が行った実験においても、マウス顎下腺では照射による組織学的変化は軽度の顆粒管、腺房の萎縮がみられるにすぎず、マウスを用いた先人の報告^{37,38)}とほぼ一致した結果であった。16Gy照射群、32Gy照射群もほぼ同様の所見で線量による差の影響はみられなかった。

組織計測学的検索では、顆粒管の面積については照射終了後1日目、3日目と16Gy、32Gy照射群とも対照群と比べ有意に縮小し、その後面積は回復傾向にあった。腺房では32Gy照射後の1日目に対照群と比べ、有意な縮小傾向が認められた。16Gy、32Gyの照射群を各時期で比較すると顆粒管、腺房ともに32Gy照射群の方が小さい傾向にあった。

ラットを用いた実験では、放射線照射により腺房細胞の萎縮、導管の空胞変性などの退行性変化が著しく、線維化が認められると報告され

ている¹⁰⁻¹³⁾。マウスとはかなり相違する組織所見である。マウス、ハムスター、ラット等の齧歯類においては、顎下腺の腺房細胞がヒトのそれとは異なって、漿液性によく似た性状を示しながら、細胞の一般的形態はむしろ粘液性に近い³⁹⁾ことも、感受性の相違が現れる1つの原因となっていると考えられる。しかし、ラットに比べるとマウスは放射線照射による感受性に著しい差がみられるのは、マウスにおいて顆粒管が多いこと⁴⁰⁾と関係しているかもしれないが、今後の課題である。

V. 結 論

マウス顎下腺の放射線障害を唾液腺シンチグラフィ、マイクロアンジオグラフィならびに組織学的に観察し、得られた所見を比較検討した結果、以下の結論を得た。

- 1) 放射線照射により、唾液腺シンチグラム像において顎下腺はやや縮小し、さらに単位面積あたりの^{99m}Tcの集積量の増加傾向をきたした。
- 2) 放射線照射による組織学的変化については軽度の腺房の萎縮、顆粒管の萎縮が認められた。
- 3) マウス顎下腺では、放射線照射による血管系の変化が極めて小であることから、シンチグラム上の集積像の変化と血管系の変化との間にはあまり関係がないものと推測された。
- 4) 組織学的所見では、マイクロアンジオグラム所見と同様に、放射線照射のマウス唾液腺への影響が極めて小であり、先人の報告を裏付けるものであった。
- 5) 以上の結果からマウス唾液腺組織においては、照射による組織学的変化は、軽微であっても、唾液腺シンチグラフィが病態の変化を現わすことが確認された。

謝 辞

稿を終えるに臨み、本研究の機会を与えて下さり、終始ご懇篤なるご指導ならびにご校閲を賜りました東日本学園大学歯学部歯科放射線学講座金子昌幸教授に深甚なる感謝の意を表しますとともに、ご教示、ご校閲を賜りました歯学部口腔生化学講座市田篤郎教授、歯学部口腔病理学講座賀来亨教授、歯学部口腔解剖学第二講座武田正子教授に心から感謝致します。また本研究を進めるにあたり、種々のご援助を頂きました歯科放射線学講座の諸先生並びに、東日本学園大学歯学部附属病院放射線部の皆様、特にシンチグラフィ撮像に際して多大なる御協力を頂いた、東日本学園大学医科歯科クリニック放射線部技師の田岡賢二氏、池田博人氏に対し、心からお礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1 Kashima, H.K., Kirkham, W.R. and Andrews, J.R.: Postirradiation sialadenitis, *Am J Roentgenol*, 94: 271-291, 1965.
- 2 磯野和秀: 人顎下腺の超微形態学的研究, 阪大歯誌, 22: 46-70, 1977.
- 3 金子昌幸, 千葉博茂, 秋山明弘, 北村信安, 岩本英光, 谷野日出人, 立浪昭夫, 大里宏治, 古本啓一: 放射線治療後の歯牙形成不全についての経年的観察, - X線所見と文献的考察を中心に -, 歯学, 66: 523-538, 1978.
- 4 関重道: 下顎骨の放射線骨障害に関する臨床的観察, 口科誌 (抄), 25: 537, 1976.
- 5 Frank, R. M., Herdly, J. and Philippe, E.: Acquired dental defects and salivary gland lesions after irradiation for carcinoma, *J Am Dent Assoc*, 70: 868-883, 1965.
- 6 Reinhold, H.S. and Buisman, G.H.: Radiosensitivity of capillary endothelium. *Brit J Radiol*, 46: 54-57, 1973.
- 7 Hopewell, J.W.: Early and late changes in the functional vascularity of the hamster pouch after local X-irradiation, *Radiat Res*, 63: 157-164, 1975.
- 8 河村文夫, 藤原寿則, 麻植淳治, 長瀬正彦: 照射による微小循環系の障害, 細胞, 7: 548-558, 1975.
- 9 甲斐康正: DMBA誘発ハムスター舌癌血管構築に関する放射線学的研究, 歯学, 73: 1525-1545,

- 1986.
- 10 Shafer, W. G.: The effect of single and fractionated doses of selectively applied X-ray irradiation on the histologic structure of the major salivary glands of the rat, *J. Dent.*, 32 : 796-806, 1953.
 - 11 English, J.A.: Morphologic effects of irradiation on the salivary glands of rats. *J.Dent. Res.*, 34 : 4-11, 1955.
 - 12 木下善光: レ線放射の唾液腺組織に及ぼす影響について, 金沢医理学叢書, 49 : 93-116, 1958.
 - 13 Santangelo, M.V. and Toto, P.D.: Radiation effects of mouse submandibular gland, *J. Dent. Res.*, 44 : 1291-1298, 1965.
 - 14 Kaneko, M., Kobayashi, T., Takano, H., Ohnishi, T., Kaku, T., Nishi, T., Kawase, C. and Kaneko, K.: Evaluation of thyroid scintigraphy in small animals, *Radioisotopes*, 38 : 344-346, 1989.
 - 15 金子昌幸, 高野英明, 細川洋一郎, 大西 隆, 金子和子: 人体用ガンマカメラを用いた小動物シンチグラフィ—ラット顎骨シンチグラフィの検討—, *Radioisotopes*, 34 : 493-496, 1985.
 - 16 金子昌幸, 小林光道, 高野英明, 内海 治, 金田英生, 菊地文利: ^{99m}Tc 標識リン酸化合物によるマウス頭顎骨シンチグラフィに関する検討, *Radioisotopes*, 35 : 77-79, 1986.
 - 17 小林光道: DMBA誘発ハムスター舌癌に対する放射線効果の研究, *歯学*, 68 : 700-733, 1980.
 - 18 加藤和子: 唾液腺の放射線障害に関する実験的研究, *阪大歯誌*, 32 : 148-162, 1987.
 - 19 川俣忠夫: ラット顎下腺の機能と血管構築に及ぼす放射線の影響について, *歯学*, 79 : 115-138, 1991.
 - 20 早乙女均: ラット唾液腺の放射線照射による障害についての研究—特に ^{60}Co - γ 線 (TDF 100) 照射後の経日的変化について—, *明海歯学誌*, 20 : 199-223, 1991.
 - 21 隈田能敬: ^{99m}Tc -pertechnetateによる唾液腺機能の研究—放射線障害時の唾液腺について—, *歯学*, 59 : 1-12, 1971.
 - 22 山形勇夫: 放射線照射の家兎顎下腺に及ぼす影響に関する研究, *歯学*, 64 : 1015-1029, 1977.
 - 23 長田篤雄, 宮前達也: 高分解能スキャナによるマウスの ^{99m}Tc 製剤イメージの検討, *Radioisotopes*, 28 : 575-577, 1979.
 - 24 Harper, P. V., Lathrop, K. A., Jiminez, F., Fink, R., and Gottschalk, A.: Technetium 99m as a scanning agent, *Radiology*, 85 : 101-109, 1965.
 - 25 Harden, R. M., Hilditch, T. E., Kennedy, I., Mason, D. K., Papadopoulos, S. and Alexander, W. D.: Uptake and scanning of the salivary glands in man using pertechnetate- ^{99m}Tc , *Clin. Sci*, 32 : 49-55, 1967.
 - 26 Gates, G. A. and Work, W. P.: Radioisotope scanning of the salivary glands, *Laryngoscope*, 77 : 861-875, 1967.
 - 27 Baumann, E. J., Searle, N. Z., Yalow, A. A., Siegel, E. and Seidlin, S. M. : Behavior of the thyroid toward elements of the seventh periodic group, *Am J Physiol*, 185 : 71-76, 1956.
 - 28 Wolff, J.: Transport of iodide and other anions in the thyroid gland, *Physiol Rev*, 44 : 45-90, 1964.
 - 29 Schiff, L., Stevens, C. D., Molle, W. E., Steinberg, H., Kumpe, C. W. and Stewart, P.: Gastric (and salivary) excretion of radioiodine in man (preliminary report), *J Nat Cancer Inst*, 7 : 349-354, 1947.
 - 30 Brown-Grant, K.: Extrathyroidal iodide concentrating mechanisms, *Physiol Rev*. 41 : 189-213, 1961.
 - 31 Cohen, B., Myant, N. B., Logothetopoulos, J. H.: Antoradiographic localization of iodine-131 in the salivary glands of the hamster, *Nature*, 176 : 1268-1269, 1955.
 - 32 Logothetopoulos, J. H., Myant, N. B.: Concentration of radio-iodide and ^{35}S -thiocyanate by the salivary glands, *J.Physiol.*, 134 : 189-194, 1956.
 - 33 Burgen, A. S. V. and Seeman, P.: The secretion of iodide in saliva, *Can J. Biochem Physiol*, 35 : 481-489, 1957.
 - 34 Burgen, A. S. V., Terroux, K. G. and Gonder, E.: The sites of Transfer of sodium, potassium, and iodide in the parotid duct system of the dog, *Can J. Biochem Physiol*, 37 : 359-370, 1959.
 - 35 Andros, G., Harper, P.V., Lathrop, K. A. and McCardle, R. J.: Pertechnetate -99m localization in man with applications to thyroid scanning and the study of thyroid physiology, *J Clin Endo-*

- crinol, 25 : 1067-1076, 1965.
- 36 Alexander, W. D., Harden, R. M., Mason, D. K., Shimmins, J. and Kostalas, H. : Comparison of the concentrating ability of the human salivary gland for bromine, iodine and technetium, *Archs oral Biol*, 11 : 1205-1207, 1966.
- 37 佐藤和典：放射線照射による唾液腺の変化とその膵臓へおよびす影響に関する実験的研究, *歯学*, 69 : 848-863, 1982.
- 38 船原隆行, 那須優則, 古本啓一：放射線照射によるマウス唾液腺の変化とその膵臓へおよびす影響に関する研究, *歯学*, 78 : 993-1005, 1991.
- 39 市川 操：齧歯類唾液腺の組織学的研究, *解剖誌*, 36 : 206-221, 1961.
- 40 立松正衛, 津田洋幸：消化器：唾液腺, *実験動物組織学*, 伊東信行編, ソフトサイエンス社, 東京, 1986, 54-57頁.