ラットの皮膚ならびに皮内肥満細胞の超軟 X 線照射による 変化とこれに対する Cysteine および Glutathione の影響

Histological Changes in Skin Tissues and Tissue Mast Cells of Rats after
Irradiation of Ultrasoft Rays and the Effect of Pretreatment
of Cysteine or Glutathione on Them.

大 沼 好 信*
Yoshinobu ÖNUMA

緒 言

肥満細胞 (Mast cell) は人及び動物の皮膚ならびに内臓諸臓器に存在するが、皮膚に殊に多い。皮膚内の本細胞の数は動物の種によつて著しく異り、同一動物でも部位によつて相違している。動物の中では猫、マウス、ラットに殊に多い。内臓内の本細胞の数も動物の種によつて甚だしく相違している。本細胞は Ehrlich¹⁾ によつて初めて発見せられ、栄養状態の良好な場合に多いとして肥満細胞と命名せられた。その後も栄養に関係あるものと考えられ lymphocyte plasmocyte と共に trephocyte (feeding cell)²⁾ との名で呼ばれ、組織内の他種の細胞に栄養を運搬するものと考えられた。本細胞の分布は動物体内の Histamine の分布と並行的な関係にあり³⁾、本細胞内の Toluidine blue で染まる顆粒の中には Histamine が Heparine Serotonin と共に含まれている。このことは所謂 Histamine releaser と呼ばれる物質殊に 48/80 の投与によつてラット皮膚内の mast cell の崩壊が起ると共に、皮膚内 Histamine 量の 90% が消失したことによつても明らかである⁴⁾。

動物実験においての諸報告によれば放射線障害は生体内の各臓器において認められ、殊に造血機能の障害は、最もよく知られている。又 X 線による皮膚の障害は X 線治療の際に周知の問題である。その発生の機序については種々の原因が考えられているのが現状であるが皮膚の発赤腫脹等についてはその部位に存在する Mast cell の役割も一考に値するものであつて、既にそれに関する報告もある⁵⁾。照射局所の Mast cell の崩壊が起り、その中に含まれる Histamine Serotonine 等が細胞外に出て、これらの物質が局部血管の拡張、それに伴う浮腫が生ずる可能性も既に十分に証明せられている。

著者は Histamine 量が多く且つ多数の Mast cell を有するラット腹部に超軟 X 線の局部照射を行い、X 線的作用を可及的皮膚組織内に限局するようにして皮膚各層内の組織学的変化を観察し Mast cell に見られる変化をも検討した。

次に X 線障害の防禦物質として種々の化学物質が知られているが、著者がその中の Sulfhydryl group に属する cysteine と glutathione とを照射前のラットに注射して X 線照射による皮膚組織の障害、Mast cell の変化に如何なる影響が見られるかを研究した。

実験方法及び実験材料

I 実験動物

ラット皮膚及び各臓器内の Mast cell の検索には体重 120~130g の雄性及び雌性雑種ラットを用いた。超軟 X 線照射実験に於ては、予備実験には雑種ラット本実験にはウイスター系の体重 120~130g の雄性並びに雌性ラットを用いた。動物は入手後約 1 週間、恒温恒湿の飼育室で飼育した後実験に供した。屠殺法はエーテル麻酔後、頭部強打後直ちに頸動脈より出血せしめた。

II Mast cell の固定及び染色方法

皮膚及び各臓器の固定及び染色法は Smith & Atholinson の方法に従つた。即ち固定液の処方方はフォルマリン 10ml 95% アルコール 90ml 及び酢酸カルシウム 1.0g であつた。通常小組織の場合は 24 時間固定液の中に置いたが、1 週間経過しても何等の変化が認められないと言う。固定後パラフィンに包埋し通常の方法で切片を作製した。切片の厚さは内臓では 5 μ 皮膚では 7 μ とした。染色液は次の処方に従つた。Toluidine blue 0.25g. 70% アルコール 100ml. 色素液は使用前濾過して用いた。本染色液に室温で 1 時間放置後 0.5% 塩酸を含む 95% アルコールで余分の色素をのぞき 0.01% エオジン溶液 (95% アルコールにとかず) で後染色を行う。染色結果はうすい単赤色の組織の中に Mast cell が青色に判然と染まつて見え細胞間染色顆粒も明瞭に見ることが出来る。

腸間膜の場合には新鮮材料をカバーガラスの上に載せてそのまま 80% アルコール中に 1 夜放置して固定し、翌日上記染色液で染色検索した。この場合に時間の経過と共に Mast cell の色調が減退した。これを防ぐにはカバーガラスの周囲をパラフィンでかこむと有効であつた。

III 超軟 X 線の照射方法

超軟 X 線照射には、ソフテックス X I 型限界号 A

* 順天堂大学医学部薬理学教室
1961 年 1 月 20 日受付

を用いた。ラットを背位に固定し、腹部皮膚を剪毛し照射野を 12cm×12cm とし、腹部中央を照射野の中心とした。頭部は照射野の外に置く様にした。照射距離は 20cm とし電源電圧 100V、二次電圧 15KV、二次電流 1.0mA アンペア、波長 0.8~1.5Å°, 半価層 0.04m/mAL 2000r の場合には 35 分間照射 8000r の場合には 2 時間 17 分照射した。照射例では照射後 2 日置いて 3 日目に屠殺し、皮膚又は所要臓器を取り出した。

Ⅳ 使用薬物

Cysteine 2% 注射液 (千寿製薬) は 350mg/kg を腹腔内に注射した。gultathione (和光純薬) は 10% 溶液とし 600mg/kg を同様腹腔内に注射した。

実験成績

Ⅰ ラット皮膚の各部並びに各臓器組織に於ける Mast cell

ラットの各部位の皮膚を切除し、組織学的に各部位の相違をたしかめる Mast cell の皮膚各層内、筋層内に於ける Mast cell の分布並びに Mast cell の形状及び細胞内染色顆粒について詳細な観察を行った。対象とした部位は頭部、頬部、耳殻、前肢、腹部の皮膚であつて、その垂直断面の標本について検鏡した。又各臓器即ち舌、肺、心、胃、小腸、腸間膜、肝、脾、腎、睾丸についても Mast cell の検索を行った。その成績は次の通りであつた。

A. 組織学的所見

1. 皮膚

a. 頭部の皮膚

真皮層には多数の毛根を認め、皮下組織は一般に発達が悪く、大小多数の毛根によつて満たされて居り、脂肪組織の発達は甚だ悪い。Mast cell は真皮層にも認められるが、主として皮下組織殊にその基底部に多く認められる。その数は腹部皮膚におけるよりも多数でその形状は真皮層並びに皮下組織全体にわたつて類円形のものが多く、皮下組織基底部に於ては長楕円形のものが多い。染色顆粒は一般に多くないが真皮層にあるものは一層減少し色素顆粒の認めがたいものもある。

b. 頬部の皮膚

真皮層は毛根に富み皮下脂肪組織は頭部に於けるよりもよく発達し、殆んど毛根を認めず、皮下組織には小血管の著しい拡張を見ない。Mast cell は主として皮下組織内にあり、その数は腹部よりも多く筋層間に於いても多数に認められる。Mast cell の形状は類円形のものが多く、筋層内に於ては長楕円形のものが多い。真皮層内にあるものは染色顆粒に甚だしく乏しい (図 1)。

c. 耳殻の皮膚

皮膚は扁平であつて中央に軟骨組織を認める。真皮層は狭くて小数の毛根を認め、皮下組織は全般に乏しく真皮層内に多数の Mast cell を認める。その形状は類円形、長楕円形又は細長いもの等が混在している。染色顆粒に比較的少い。

d. 前肢の皮膚

皮膚組織は薄く、皮下脂肪組織に乏しい。真皮層内には小数の毛根が認められる。Mast cell は真皮層内には殆んど認められず、皮下組織の結合組織線維に多数に認められる。その形状は類円形のもの、長楕円形のもの、細長いもの等があるが、全般に細長いものが多い。染色顆粒は比較的少く細胞核の位置が明らかに認められるものが多く、細胞周辺に僅かに色素の染色顆粒の認められるものも少くない。

e. 腹部の皮膚

真皮層にはよく発達した大小の毛根並びに皮脂線が多数に認められ、皮下組織はよく発達し、中央に数層からなる筋線維が真皮層に並行して走るのが見られる。その筋層と真皮層との間の皮下脂肪組織には多数の大小の毛根が認められるが動脈の拡張は認められない。皮下組織基底部に於ては層状の結合組織線維が認められるが、筋層内に浸入する傾向は少い。ワンギーソン染色によれば皮下組織全般にわたつて網状に見える結合組織線維が赤色に染まつて見える。皮下組織基底部の赤色に染まる結合組織線維は黄色に染まる筋束の間に入り込む像は著しくない。Mast cell は真皮層、皮下組織並びに筋層にわたつて分布し、真皮組織内では皮下組織より侵入する結合組織線維に沿つて存在する様であり、皮下組織に於ては、大小血管の周囲にある結合組織中、或は皮下組織の中央を走る筋層の筋束間又はこれに隣接して見られる結合組織の薄層に沿い、或は網状をなす細い結合組織線維に沿つて所々に認められる。皮下組織に続く筋層内では、筋束間にある結合組織脂肪組織又は血管周囲結合組織に認められる。皮下組織及び筋層内にある Mast cell は比較的大で、真皮層の表皮に近接する程小となつている。その形状は多くは長楕円形或は多少曲つた長楕円形であるが、類円形のものも認められ、真皮層及び筋層内にあるものは類楕円形のものも多く皮下組織の結合組織線維に沿つて見られるものは一般に長いものが多い。皮下組織及び筋層内では一般に Mast cell は染色顆粒に富み、細胞の中央部に核の位置に相当して顆粒の減少して居るものは少い。これに反して真皮層内にあるものは核の位置に相当して染色顆粒が減少し明らかに核の位置を示している。更に表

皮膚に近づくに従い染色顆粒は少く表皮層に近い所では、細胞内に顆粒の甚だしいものがある(図2, 図3)。

2. 各臓器組織に於ける Mast cell

a. 舌

Mast cell は舌の中心部の筋層間に最も多数に認められ周辺に向うに従い次第に減少する。その形状は類円形、長楕円形、並びに細長いもの等と種々あり、細胞の中央部はやゝ色素顆粒に乏しく核の位置の認められるものが多い。

b. 肺

肺に於ては小気管枝、肺葉、肋膜等に Mast cell を認めない。

c. 心

心に於ては心嚢膜に多数存在するのが認められる。筋層間、大動脈周辺並びに、その附近の脂肪組織内に少数の Mast cell が認められる。

d. 胃, 小腸

粘膜、粘膜下組織及び筋層には何れも Mast cell を認めず、胃の外面の脂肪組織に若干の Mast cell を認めた。

e. 腸間膜

小動静脈に沿い多数の青色乃至紫色に染まる Mast cell を認める。染色顆粒は細胞の中央部、核に相当する部分に於て減少し、その部が透明に見えるものが多い。その他細小血管に沿つて Mast cell が1列に並んでいるのが認められる。Mast cell は小血管の血管周囲では脂肪組織につままれ染色の分別が困難であるが、小血管と小血管との間の腸間膜部では分別の際染色顆粒は脱色し易い。血管をはなれた部位では Mast cell は小血管の周囲のものよりも大きく染色顆粒はやゝ減少し、核の位置が透明に見えるものが多い(図4, 図5)。

f. 肝

肝に於ては肝実質中に Mast cell を認めない。

g. 脾, 腎, 睪丸

何れも Mast cell を認めない。

B. Mast cell の算定

皮膚の各部位に於ける Mast cell を算定するため倍率200倍に於て検鏡し連続10視野について Mast cell 数をかぞえその平均値を求めたが Mast cell の分布は均等でないので正確な値を求めることは困難であつた。且つ皮膚の各層内に於ける分布が一樣でないため、同一の部位に於ても皮膚層の垂直断面と水平断面とでは Mast cell 数に著しい相違がある。又水平断面ではその組織中の深さによつて著しい差異がある(表1)。

表1 ラット皮膚及び各臓器内の Mast cell の分布

臓器名		Mast cell の数	
		10視野の平均 (×200)	評価
皮膚	頭部	3.7~15.6	++
	耳鼓	外面 77.3	++++
		内面 66.	
	頬部	77.1	++++
	前肢	23.1	+++
	腹部	17.3	++
	舌	5.74~18.5	++
	肺	0	—
	心	0.4~2.75	+
	胃	0	—
	小腸	0	—
	腸間膜	82	++++
	肝	0	—
	脾	0	—
	腎	0	—
	睪丸	0	—

註 ー: 0
 +: 0.1~5
 ++: 6~20
 +++: 21~50
 ++++: 51~100

著者は皮膚並びに各臓器の垂直断面に於て Mast cell 数の算定を行つた結果は表1に示す通りであつて、皮膚並びに腸間膜に最も多く認められたが、皮膚では顔面並びに耳鼓に最も多かつた。心に於ては心嚢膜に多く認められ、又肺、胃、小腸、肝、脾、腎、睪丸には認められなかつた。

II 超軟 X 線照射のラット皮膚組織並びに Mast cell に及ぼす影響

超軟 X 線照射の皮膚組織に及ぼす影響を調べるにあたり、前項の実験結果から腹部皮膚を最も適当な対象と認め、以下の実験では腹部皮膚に X 線を照射しその部の皮膚各層及び筋に於ける組織学的変化並びに Mast cell の変化を観察した。先ず予備実験として雑種ラッ

トに 2000r を照射し、照射後 24 時間、2 日、3 日、4 日、5 日の変化をそれぞれ詳細に観察した。

A. 雑種ラットに 2000r 照射の場合

1. 24 時間後の変化

毛根の萎縮はなく皮下脂肪組織にも異状を認めない。Mast cell は真皮層並びに皮下組織に多く細胞の膨大及び空胞化は見られないが染色顆粒のやゝ減少したものがある。

2. 2 日後の変化

毛根に一部萎縮が見られるが皮膚組織全般に多少の萎縮がある程度で殆んど変化を認めない。Mast cell の数は余り変化なく真皮層及び皮下組織に存在し細胞の膨大及び空胞化はなく染色顆粒の減少も左程認められない。

3. 3 日後の変化

毛根の萎縮に著明で皮下脂肪組織は減少している。Mast cell の数は真皮層に減少し、又筋層内には殆ど認めることが出来ない。細胞の膨大、空胞化はなく染色顆粒の減少が軽度に見られる。

4. 4 日後の変化

毛根は著明に萎縮し皮下組織に静脈の拡張が見られ、皮膚全層は所により狭小となり皮下組織の減少が見られる。Mast cell は真皮層内に殆どなく、皮下組織にやゝ減少して、筋層内にも減少が見られる。Mast cell の膨大、空胞化はなく染色顆粒の減少するものも少ない。

5. 5 日後の変化

毛根は著しく萎縮して、その数も減少している。皮下脂肪組織の発達はまだしく悪く、皮下組織内に静脈の拡張が認められる。Mast cell は真皮内に全く消失し、皮下組織にも減少し、細胞の膨大、空胞化を見るものが多い。

B. 雑種ラットに 8000r 照射の場合

以上の照射の結果は必ずしも高度の障害を示していないように思われたので次に 8000r を照射して、照射後 24 時間、2 日、3 日、5 日の Mast cell の変化をそれぞれ詳細に観察した。

1. 24 時間後の変化

毛根の萎縮は見られず、又皮下組織の萎縮も認められない。皮下組織内の静脈の拡張も著明ではない。真皮内の Mast cell はやゝ減少しているが、皮下組織内では変化がなかった。Mast cell の形状を見ると膨大及び空胞化は認められないが染色顆粒は一般に減少している。

2. 2 日後の変化

皮膚組織全般に萎縮し毛根の萎縮並びに皮下脂肪組織の消失が見られる。Mast cell は真皮内に消失し皮下組

織にはわずかに存在する。その形状には膨大、空胞化を認めないが、染色顆粒の減少が著しく、顆粒の殆ど消失したものも見られる。

3. 3 日後の変化

毛根は萎縮し皮下脂肪組織の消失が著明に見られる。皮下組織内の静脈の拡張は著明ではない。Mast cell は真皮層内に消失し皮下組織内にも著明に減少している。皮下組織に残存するものは染色顆粒に乏しく、筋層間結合織内の Mast cell は空胞化並びに染色顆粒の消失が見られる。

4. 5 日後の変化

皮膚全般の萎縮は余り著しくないが、毛根の萎縮は高度である。皮下脂肪組織は 3 日後の場合に比して増加している。皮下組織内の静脈の拡張は著明でない。Mast cell は真皮内に全く認められず、皮下組織内にわずかに見られたがそれらは色素顆粒に乏しかった。

C. ウイスター系ラットに 8000r を照射 3 日後の変化

以上は雑種ラットを用いた予備実験であつたが、X 線照射による変化、薬物投与による影響をみるにはなるべく純系動物を併用することが望ましいので、本実験としては、ウイスター系ラットに 8000r 照射してその結果を観察した。

1. 第 1 例

皮膚組織は全般に萎縮し、毛根も萎縮している。皮下脂肪組織は殆ど消失し、組織内に静脈の拡張を見る。Mast cell は真皮層内に存在せず皮下組織内にわずかに認められる。筋層内の Mast cell も著しく減少している。その形状は膨大、空胞化が認められ一般に色素顆粒に乏しい(図 6, 図 7, 図 8)。

2. 第 2 例

皮膚組織は全般に萎縮し、毛根に萎縮が高度に認められる。皮下脂肪組織は殆ど消失して残存する組織内には処々に静脈の拡張が見られる。Mast cell は真皮組織に少く、皮下組織に少数認められ、膨大並びに空胞化が認められる。筋層内の Mast cell は甚しく減少している。

3. 第 3 例

皮膚組織は全般に萎縮し毛根も萎縮し且つ減少して居り、皮下脂肪組織は殆ど消失している。Mast cell は真皮層には消失して居り、皮下組織に認められ、筋層内では著しく減少している。今般に細胞の膨大、空胞化するものが多く色素顆粒に乏しい。

Ⅲ Cysteine 投与の 8000r 照射 3 日後の皮膚組織並びに Mast cell の変化に及ぼす影響

8000r 照射 3 日後の皮膚組織の変化並びに Mast cell

における変化が相当著明に認められたので Cysteine を照射前 5 分前並びに 60 分前に投与し 8000r 照射による変化に及ぼす影響を検討した。

A. 照射 5 分前に Cysteine を投与した場合

ウイスター系ラットに Cysteine を 350mg/kg 腹腔内に注射しその 5 分後に 8000r を腹部皮膚に照射して 3 日後の皮膚及び Mast cell を観察した。

1. 第 1 例

皮膚組織の萎縮は軽度で毛根の萎縮も認められない。皮下脂肪組織は Cysteine 非投与例に比して増加している。且つ皮膚組織基底に線維層の肥厚が見られ、その中にやゝ多くの血管が認められる。Mast cell 真皮層内にも多少認められ皮下組織には増加し、筋層内では非照射例と大差を認めない。細胞の膨大、空胞化はなお一般に認められる。

2. 第 2 例

皮膚組織の萎縮は軽度で毛根の萎縮も著明でなく皮下組織は、Cysteine 非投与例に比して増加している。皮下組織基底部に於ては線維層の肥厚が見られ、皮下組織には処々に血管の拡張がある。Mast cell は真皮層内にも多少認められ皮下脂肪組織内には非投与例に比べて増加している。筋層内では非照射例に比べて大差を認めない。

3. 第 3 例

皮膚組織の萎縮は軽度であつて、毛根の萎縮も少く皮下脂肪組織は非投与例に比して増加している。皮下組織基底部に於ては線維層の肥厚を見、血管に富み、一部に於て結合組織線維の筋層内に侵入する像が著明に見られる。又脂肪組織が著しく増加している所が見られる。Mast cell は真皮内にも認められ皮下脂肪組織内に於ても非投与例に比べて増加している。一部に染色顆粒の減少したものを認めるが、非照射例と比べて大差を認めない。筋層内には非照射例と比べて大差がないように思われる。

B. 照射 60 分前に Cysteine を投与した場合

ウイスター系ラットに 350mg/kg の Cysteine を腹腔内に注射し、その 60 分後に 8000r を腹部皮膚に照射して 3 日後の皮膚及び Mast cell を観察した。

1. 第 1 例

全般に皮膚組織には萎縮を認めず、毛根には皮脂腺が判然と認められるようになった。皮下脂肪組織はよく発達し、非照射例と差異を認めず血管に富み処々に静脈の拡張を認める。皮下組織基底には線維層の肥厚が著明であり結合組織線維は近接する筋束間に侵入する傾向が著

明である。Mast cell は真皮内並に皮下組織内に多数認められ非照射例と大差なくむしろ非照射例よりも多少増加の傾向にある。筋層内は結合組織線維の増加に伴い増加しているのが見られる (図 9, 図 10)。

2. 第 2 例

真皮層に於ては毛根の萎縮はごく軽度であつて皮脂腺が判然と認められる。皮下組織に於いて脂肪組織は非投与例に比べて著しく発達しているが脂肪組織内に腺状構造を持つた細胞群が処々に認められ脂肪組織に移行していくように見える。其の他線維層の肥厚並びに筋束間への線維の侵入の像も認められる。一般に皮下組織並びに筋層間には処々に著しい動静脈の拡張が見られる。Mast cell は真皮層並びに皮下組織に多数認められ、筋層内に於ては結合組織線維の増加に伴つて増加している。Mast cell の膨大、空胞化は認められず非照射例と比べて大差はない。

3. 第 3 例

毛根には軽度の萎縮が認められ皮下脂肪組織の発達は充分でないが、皮下組織基底には線維層の多少の肥厚が見られる。Mast cell は真皮層並びに皮下組織に認められ筋層内にも散在し非照射例との間に大差を認めない。染色顆粒の減少したものが、多少認められるが、一般に細胞の膨大、空胞化は認められない。

IV Glutathione 投与の 8000r 照射 3 日後の皮膚組織並びに Mast cell の変化に及ぼす影響

Cysteine の照射前投与によつて X 線照射による皮膚並びに Mast cell に於ける変化が軽度となることを認めたので次に Glutathione 投与によつて同様の実験を行つた。

A. 照射 5 分前に Glutathione を投与した場合

ウイスター系ラットに 600mg/kg の Glutathione を腹腔内に注射し、その 5 分後に 8000r を腹部皮膚に照射して 3 日後の皮膚組織及び Mast cell を観察した。

1. 第 1 例

皮膚組織の萎縮は認められず、皮下脂肪組織の発達は非投与例に比して大である。皮下組織には多数の毛細血管並びに小血管を認めその基底には線維層の肥厚があり、筋束間に線維の侵入する傾向が多少認められる。Mast cell は真皮層内並びに皮下組織内に認められ、筋層内に於ても非照射例と比べて大差がない。一般に染色顆粒に富み細胞の膨大、空胞化は殆ど見られない。

2. 第 2 例

皮膚組織の萎縮はなく、毛根の発達は充分で非照射例との間に差を認められない。皮下脂肪組織の発達は充分

で非照射例との間に殆ど差を認めない。皮下組織基底部には Cysteine 投与の場合と同様に線維層の多少の肥厚があるが筋束間に侵入する傾向は弱い。Mast cell は真皮層並びに皮下組織に認められ一般に多少の空胞化が見られる (図 11, 図 12)。

B. 照射 60 分前に Glutathione を投与した場合

ウイスター系ラットに 600mg/kg の Glutathione を腹腔内に注射して 60 分後に 8000r を腹部皮膚に照射して 3 日後の皮膚組織及び Mast cell を観察した。

1. 第 1 例

皮膚組織全般並びに毛根に萎縮を認めず皮脂腺の発達も充分である。皮下脂肪組織はかなりよく発達している。皮下組織基底部に於ける線維層はやゝ肥厚しその間に多数の毛細管ないし小血管の存在を認める。Mast cell は真皮層、皮下組織に存在し其の数は非照射例に比して大差がなく筋層間に於ても対照との間に差を認めない。一般に染色顆粒に富み空胞を見るものは少い。

2. 第 2 例

皮膚組織は非照射例に比して皮下脂肪組織の発達がやゝ劣ると思われる。毛根には何等萎縮を認めない。皮脂腺の発達も充分である。皮下脂肪組織に多数の静脈の拡張するのを認め皮下組織基底部の線維層の肥厚は軽度である。Mast cell は真皮層にやゝ少く、皮下組織に多数認められる。筋層内の Mast cell 数は対照との間に大差を認めない。一般に染色顆粒に富むが一部に小空胞を有するものが認められる。

V 超軟 X 線 8000r 照射の腸間膜 Mast cell に及ぼす影響

5000r 照射 3 日後の変化

ウイスター系ラットの腹部に 8000r を照射した後、直ちに開腹して腸間膜を切除し、80% アルコール固定後 Hematoxyline Eosin 染色法と Mast cell 染色法を行って検鏡した。その結果は次の通りである。

小動静脈の周囲に多数の血管に沿って配列する Mast cell の存在するのが見られ、染色顆粒には減少を見ず、細胞の膨大、空胞化も認められなかった。小血管をはなれた腸間膜部に於ても Mast cell の数に変化はなく、細胞の膨大、空胞化も見られなかった。

総括並びに考按

Mast cell の染色法には種々の方法があるが、著者は Toluidine blue による Smith の方法を用いた。本染色法によれば、皮膚及び臓器内の Mast cell は一般に青色に染り Eosin に淡染した背景の組織の中に判然と認められる。所謂 Metachromasia は認められないが、

腸間膜染色の場合には血管から離れた部分にある所謂 Riley の Type II⁶⁾ と呼ばれる大型の Mast cell に Metachromasia が見られた。

皮膚各層の垂直断面では Mast cell は真皮層に多く皮下組織にも多かつた。また筋層内では筋束間にも少数認められた。ラットの各部の皮膚について組織像を比較し、Mast cell の分布を計算したが著者の計算では耳殻、頬部、前肢、腹部に多かつた。皮膚の組織所見からすると頭部、頬部、耳殻、前肢では皮下脂肪組織に乏しく腹部では皮下脂肪組織に富んでいた。従つて皮膚各層の変化を観察するのに適当で且つ X 線照射の操作も便利である。腹部皮膚を照射の対象としてえらんだ。このことはラット腹部皮膚に Histamine 量が多いこと⁴⁾ からみても本研究の目的に合致していると思われる。

内臓における Mast cell は腸間膜に多数認められ、血管に沿つたところでは青色に濃染する小型の所謂 Riley の Type I の細胞が多く、血管と離れるに従つて大型となり赤紫色の所謂 Riley の Type II と呼ばれるものが多数に認められる。その他舌では筋層内に多数存在し、心臓では心筋の筋束間と心嚢膜に比較的多数認められた。心嚢膜内には本来多数存在するのであるが、その断面では左程多数には認められない。その他臓器には見られなかった。

X 線照射の皮膚組織に及ぼす変化については雑種ラットで予備実験を行い、2000r の局部照射の結果を観察した。その結果、毛根の萎縮、皮下脂肪組織の減少、消失、皮下組織における静脈の拡張が見られ照射 5 日後には最もその変化が高度で Mast cell も減少し膨大、空胞化が見られるようになった。次いで同じく雑種ラットに 8000r を照射したが、皮膚内に於ける変化は稍々著明であり 3 日後には皮下脂肪組織の消失ならびに Mast cell の消失が見られ残存する Mast cell では空胞化が認められた。しかし 5 日後には皮膚全体の萎縮は軽度となり静脈の拡張も軽度となつた。

Mast cell では動物の種による差が大きいといわれるので X 線照射の影響も個体差の大きくなることを避けるために近度系であるウイスター系ラットを使用し 8000r を照射し 3 日後の変化を確かめた。3 例について行つた実験では X 線照射による皮膚各層の変化は殆ど同様であつて、毛根及び皮膚全層には萎縮が認められ、皮下脂肪組織は殆ど消失し、皮下組織に静脈の拡張が見られた。Mast cell は真皮層内には全く消失し皮下に僅かに残存していたが筋層内では著しく減少した。Mast cell には、膨大、空胞化が認められた。これらの結果を先人

の業績と比較すると、Michels⁷⁾ は全身照射の際に皮下組織の Mast cell は5日以内に増加するといふ、Patt⁸⁾ らは照射後発赤浮腫の生じた皮膚では血管数の増加、毛細管の拡張、リンパ管の拡張が著明であつたと報告している。この血管、リンパ管の拡張については Whelan⁹⁾ によれば Mast cell の崩壊による局所 Histamine の release によるといわれる。Michels は Mast cell の増加を強調しているがこれは恐らくは一旦減少した後に回復過程として増加してきたものであろう。Snider⁹⁾ 及び Snider¹⁰⁾ 等はマウスに β 線 2500 乃至 8800rep を全身照射し3週後に Mast cell の消失、軽度のリンパ管拡張、血管の拡張を見たが4週後には浮腫の残存する部位に処々に毛細管、リンパ管の拡張をみたのみで Mast cell には異状を認めず3ヵ月後には小血管の拡張、多数の lymphatics がみられたが、Mast cell 数には変化がなかつたという。X 線と β 線との間には生体の反応に多少の差異があると思われるが著者の成績と類似した所見が多い。著者は今回の実験では照射後長期の観察を目的としていないが従来の報告には却つてまた短時日内の観察が少ないようである。全身照射と局部照射によつてもその反応に相違があるべきであるが、局部照射の報告は少い。

著者は毛根の照射による萎縮を認めたが greying of hair の生ずる報告^{11) 12) 13)} によればその規準は同様に毛根の発育に置かれている。また著者は皮下組織の減少乃至は消失を観察したが、照射後早期に体重の減少することは既に報告せられて居り、その成績と一致していると思われる。X 線照射による動物の死亡率の上に見られる Cysteine, glutathione 注射の効果は照射1時間前及び5分前注射では充分に有効であつたが、5分後では甚しく効果に乏しかつたことが報告せられているので¹⁴⁾ 著者は Cysteine 及び glutathione の腹腔内注射を照射の5分前と1時間前とに行つた2群について照射後3日後の皮膚組織及び Mast cell の変化を観察した。Cysteine 5分前注射例では毛根の萎縮を認めず皮膚全層の萎縮は軽度で皮下脂肪組織は非投与例に比して増加し、皮下組織の基底部に線維層の肥厚とやゝ多くの血管とが認められた。Mast cell は真皮層内に現われ皮下組織に増加し、筋層内では非照射例との間に差異がなかつた。しかし細胞の膨大、空胞化は残存していた。Cysteine の照射60分前投与例では皮膚の各層は非照射例との間に差異を認めず皮下組織は血管に富み、処々に動脈の拡張が見られ、皮下組織基底部の線維層の増殖は著明であつた。Mast cell は多数に認められ、非照射例よ

りもむしろ増加の傾向があり、筋層にも増加して居り、膨大、空胞化は全く見られなかつた。このように1時間前の注射では皮膚層の萎縮 Mast cell の変化が殆どなくむしろ組織の再生を思わせる像が見られた。

glutathione の場合にも照射5分前の注射では略 Cysteine の場合と同様であつたが、皮下組織基底部の線維層の肥厚は少々軽度であつた。又 Mast cell には多少の空胞化を認めるものがあつた。60分前注射例では非照射例と殆ど同様であるが、皮下組織基底部の線維層は少々肥厚しその間に多数の毛細胞乃至小血管の存在を認めた。Mast cell にも変化が認められなかつた。

以上の諸結果を比較総合すると Cysteine, glutathione は全身照射の場合に死亡率を低下する^{14) 15)} のみならず局部照射の場合にも皮膚各層の X 線による変化をよく防禦又は修復し Mast cell の変化を防止することができようである。その防禦の機序については、種々の説があつて本実験の場合その何れに属するかを明らかにすることはこれだけの実験では困難であると思われる。しかし Mast cell の変化が皮膚各層の組織と同様に X 線による障害から守られるということは明らかであり、Mast cell の変化が起らないとすればその中に含まれる Histamine, Serotonin 等の release がなくてそれによる局所組織の変化が防止せられるということは考えてよいと思われる。

著者は X 線の全身的障害を出来るだけ避けるために超軟 X 線を用いたが、照射3日後の所見では Mast cell その他血管の走行又は内径の大きさに変化が認められなかつた。他方また土屋¹⁶⁾ は著者の使用したものと同一の超軟 X 線装置を用いて行つた実験の結果 15 KV の線量が人体皮膚 0.75mm を通過することによつて 61% 減少したと報告しているので著者の目的は略々達成せられたものと思われる。しかし今回は血液検査を行つて居らず、また X 線照射後の Mast cell 消失の時期に皮膚内 Histamine 量の定量も行つていないが、この点については目下実験続行中である。

結 論

1. ラット皮膚及び内臓内の Mast cell の分布をしらべた。
2. 超軟 X 線の 2000r および 8000r を雑種ラットの腹部皮膚に照射し皮膚各層組織および Mast cell における変化をそれぞれ5日間に亘り観察した。
3. ウイスター系ラットの腹部皮膚に 8000r の照射を行い3日後の皮膚各層組織および Mast cell における変化を観察した。

4. Cysteine 350mg/kg glutathione 600mg/kg を 8000r に照射の 5 分前および 1 時間前に腹腔内注射して X 線照射による皮膚各層組織および Masr cell における変化が何れも防禦せられることを認めた。

筆を擱くに当り、御懇篤な御指導と御校閲を賜わった恩師板東大夫教授、御助言を頂いた放射線学土屋豊教授、同長瀬勝也講師、病理学橋本教授に心よりの感謝を捧げ、種々御援助御鞭撻を頂いた教室員各位に深く感謝致します。尚組織標本の作製に技術的協力を与えられた金森康弘氏に感謝致します。

文 献

- 1) Ehrlich, P.: Arch. mikr.-Anat., **13**, 263 (1877)
- 2) Kelsall, M.A. & Crabb, E.D.: Lymphocytes and mast cell. p.1, (1959)
- 3) Mota, I. et al.: Histamine, p. 47, (1956)
- 4) Perry, W.L.M.: Histamine, p. 242, (1956)
- 5) Whelan, R.F.: Histamine, p. 220, (1956)
- 6) Riley, J.F.: The Mast cell, p. 62, (1959)
- 7) Michels, N.A.: Handbook of Hematology, Vol. 1, p. 231, (1938)
- 8) Patt, H.M. et al.: Radiation Biology, Vol. 1, Part 2, (1954)
- 9) Snider, R.S.: Histopathology of Irradiation from Experimental and Internal sources, p.32, (1948)
- 10) Snider, R.S. et al.: Effects of External Beta Radion, p. 152, (1951)
- 11) Hance, R.T. et al.: g. exp. Med. **44**: 339, (1926)
- 12) Chase, H.B.: Science, **113**: 714, (1951)
- 13) Chase, H.B. et al.: g. Marph, **87**: 381 (1950)
- 14) Patt, H.M. et al.: Science, **110**: 213, (1949)
- 15) Patt, H.M. et al.: Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. **73**: 18, (1950)
- 16) 土屋豊他: 日医放誌, **20**, 208 (1960)

Summary

1. Distribution of mast cells in the skin and organs was tested.
2. Histological changes in skin tissues and tissue mast cells in mongrel rats were observed during 5 days after 2000 or 8000r irradiation of ultrasoft rays on the abdominal skin.
3. Histological changes in skin tissues and tissue mast cells in Wisterstrain rats were observed 3 days after 8000r irradiation.
4. Protection against histological changes in skin tissues and tissue mast cells was proved after intraperitoneal administration of cysteine 350mg per kg or glutathione 600mg per kg 5 min or 1 hour before 8000r irradiation.

Department of Pharmacology, Juntendo University, School of Medicine

大 沼 論 文 附 図 (1)

図 1 頬部皮膚に於ける Mast cell (Toluidine Blue 染色) ×80

図 2 腹部皮膚の各層組織 (Hematoxyline Eosine 染色) ×80

図 3 腹部皮膚に於ける Mast cell (T.E. 染色) ×80

図 4 腸間膜に於ける Mast cell, Riley の Type I (Toluidine Blue 染色) ×80

図 5 腸間膜に於ける Mast cell, Riley の Type II (Toluidine Blue 染色) ×80

図 6 2000r 照射 3 日後の皮膚各層に於ける変化 (H.E. 染色) ×80

大 沼 論 文 附 図 (I)

図 7 2000r 照射 3 日後の皮膚に於ける Mast cell (T.E. 染色) ×80

図 8 Mast cell の膨大, 空胞化 (Toluidine Blue 染色) ×320

図 9 8000r 照射 60 分前に Cysteine を腹腔内に注射した場合の皮膚各層の組織 (H.E. 染色) ×80

図 10 8000r 照射 60 分前に Cysteine を腹腔内に注射した場合の Mast cell (T.E. 染色) ×80

図 11 8000r 照射 60 分前に glutathione を腹腔内に注射した場合の皮膚各層の組織 (H.E. 染色) ×80

図 12 8000r 照射 60 分前に glutathione を腹腔内に注射した場合の Mast cell (T.E. 染色) ×80