

STUDY OF INTERCAPILLARY GLOMERULOSCLEROSIS IN  
SURVIVORS OF THE ATOMIC BOMBS IN HIROSHIMA AND NAGASAKI

広島および長崎の原爆被爆者における毛細管間系球体硬化症の研究

PAUL H. GUTTMAN, M.D., Ph.D.

TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. 山本 務

ROBERT J. CONNOR, Dr.Eng.



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION

国立予防衛生研究所 - 原爆傷害調査委員会

JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

## TECHNICAL REPORT SERIES

### 業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC 業績報告書は、ABCC の日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

STUDY OF INTERCAPILLARY GLOMERULOSCLEROSIS IN  
SURVIVORS OF THE ATOMIC BOMBS IN HIROSHIMA AND NAGASAKI

広島および長崎の原爆被爆者における毛細管間系球体硬化症の研究

PAUL H. GUTTMAN, M.D., Ph.D.

TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. 山本 務

ROBERT J. CONNOR, Dr.Eng.



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION  
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of  
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL  
and  
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

with funds provided by  
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION  
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH  
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米国学士院 - 学術会議と厚生省国立予防衛生研究所  
との日米共同調査研究機関

米国原子力委員会, 厚生省国立予防衛生研究所および米国公衆衛生局の研究費による

## CONTENTS

### 目 次

Summary	要 約 .....	1
Introduction	緒 言 .....	1
Material and Method	材料および方法 .....	3
Results	結 果 .....	5
Discussion	考 察 .....	11
References	参考文献 .....	14

Table 1.	Severity of intercapillary glomerulosclerosis (Study 2)	
表	毛細管間糸球体硬化症の重症度 (調査 2) .....	8
	2. Intercapillary glomerulosclerosis and relation to irradiation	
	毛細管間糸球体硬化症および放射線量との関係 .....	8
	3. Cases studied by age and radiation dose (Study 4)	
	調査例数: 年齢および放射線量別 (調査 4) .....	9
	4. Severity of intercapillary glomerulosclerosis by age at death	
	毛細管間糸球体硬化症の重症度: 死亡時年齢別 .....	9
	5. Severity of intercapillary glomerulosclerosis by radiation dose	
	毛細管間糸球体硬化症の重症度: 放射線量別 .....	9
	6. Severity of intercapillary glomerulosclerosis by age at death and radiation dose	
	毛細管間糸球体硬化症の重症度: 死亡時年齢および放射線量別 .....	10
	7. Weight of kidneys and hearts by severity of intercapillary glomerulosclerosis	
	腎臓および心臓の重さ: 毛細管間糸球体硬化症の重症度別 .....	10
	8. Various diseases found at autopsy in relation to severity of intercapillary glomerulosclerosis	
	剖検時発見された各種疾患と毛細管間糸球体硬化症の重症度との関係 .....	10
Figure 1.	Grade 1 IGS 等級 1 の毛細管間糸球体硬化症 .....	6
☒	2. Grade 2 IGS 等級 2 の毛細管間糸球体硬化症 .....	6
	3. Grade 3 IGS 等級 3 の毛細管間糸球体硬化症 .....	7
	4. Grade 4 IGS 等級 4 の毛細管間糸球体硬化症 .....	7

Approved 承認 15 July 1971

## STUDY OF INTERCAPILLARY GLOMERULOSCLEROSIS IN SURVIVORS OF THE ATOMIC BOMBS IN HIROSHIMA AND NAGASAKI

広島および長崎の原爆被爆者における毛細管間糸球体硬化症の研究

PAUL H. GUTTMAN, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>; TSUTOMU YAMAMOTO, M.D. (山本 務)<sup>1</sup>;

ROBERT J. CONNOR, Dr.Eng.<sup>2</sup>

Departments of Pathology<sup>1</sup> and Statistics<sup>2</sup>

病理部<sup>1</sup> および統計部<sup>2</sup>

### SUMMARY

A study was made of intercapillary glomerulosclerosis (IGS) in kidneys of persons coming to autopsy in Hiroshima and Nagasaki who were members of the JNIH-ABCC Life Span Study sample, a preselected fixed study population. Factors investigated were age, radiation exposure at the time of the bomb, presence of other disease including cancer, cardiovascular disease, cerebrovascular disease, other renal disease, diabetes mellitus, and leukemia. Because of difficulties in evaluating histologic sections due to postmortem changes and shrinkage artefacts the number of cases for study was limited. Although not statistically significant, IGS was present in more than expected numbers of individuals who were exposed to heavy irradiation as children and who died before age 30. In another study, severe IGS was less frequent than expected at age 60-69 but there was no relation between irradiation and IGS. No significant relation was observed between the presence of severe IGS and other severe systematic disease. Further study of additional cases is indicated.

### INTRODUCTION

Little is known of the delayed effects of sublethal whole body irradiation on the human kidney although

### 要約

あらかじめ選択された固定調査集団である予研-ABCC 寿命調査対象者中、広島および長崎において剖検を受けた者の腎臓における毛細管間糸球体硬化症について研究を行なった。関連因子として年齢、原爆時の放射線照射、ならびに癌、心臓血管疾患、脳血管疾患、他の腎疾患、糖尿病、白血病などその他の疾患の有無を調査した。死後変化や収縮による人工的变化のために評価が困難な組織切片があったので、調査例数は限られた。小児期に強度被曝した30歳未満の死亡者には、毛細管間糸球体硬化症が、統計的には有意ではないが予想以上に多かった。別の研究によれば、60-69歳群に強度の毛細管間糸球体硬化症の頻度は期待値より低く、被曝と毛細管間糸球体硬化症の間には関係は認められなかった。強度の毛細管間糸球体硬化症の有無と、その他の強度の全身性疾患との間には有意な関係は認められなかった。さらに多数例について再調査を行なう必要がある。

### 緒言

腎臓部に局部的に強度の治療用放射線照射を行なった場合の照射直後の影響および遅発性影響については、とも

Keywords: Glomerulosclerosis; Autopsy; Capillary; Kidney

\* Hiroshima Branch Laboratory, Japanese National Institute of Health, Ministry of Health and Welfare

厚生省国立予防衛生研究所広島支所

considerable information has been documented on both immediate and delayed effects of localized irradiation to the kidney region with high therapeutic exposures.<sup>1-6</sup> At levels of 2000  $\gamma$  and more, extensive renal damage occurs and this involves mainly the interstitial tissues and vascular apparatus which leads to hypertension and renal failure. On the other hand the effect of sublethal whole body irradiation on animals has been studied extensively.<sup>7-16</sup>

In controlled experiments, consistent glomerular alterations are observed following irradiation. These consist of progressive changes involving primarily the glomerular mesangium and basement membranes termed intercapillary glomerulosclerosis (IGS). The severity of response to ionizing radiation is related to dose and age at the time of exposure.<sup>9,10</sup> The most severe changes are seen in mice irradiated (350-550 $\gamma$ ) at the time of birth.<sup>11</sup> There is an immediate effect, consisting of degenerative and involucional changes in the metanephrogenic zone, and delayed effects which appear after a latent period of approximately 3 weeks. The latter involve differentiated glomeruli and these show a severe degree of sclerosis by 2 to 3 months of age. The latent period is markedly prolonged and the glomerular lesions progress more slowly if the mice are irradiated 12 or more days after birth. Studies on mice exposed to partial body irradiation demonstrate that direct renal radiation is required for the development of the glomerular lesion.

Electron microscopic studies of glomeruli of mice and beagles show that in addition to proliferation and regrouping of the mesangial cells, focal and diffuse subendothelial electron-dense deposits in capillary basement membranes and mesangial matrix were demonstrated.<sup>17</sup> It is believed that these deposits are related to an immunologic process because: they contain antigen-antibody complexes; they are progressive after a latent period; they resemble the lesions of experimental immune disease of the kidney; the severity of the lesions is markedly increased if the thymus is removed at birth<sup>11</sup>; the potentiating effect of neonatal thymectomy is largely inhibited by subsequent splenectomy;<sup>18</sup> and fluorescein labelled globulin studies indicate the presence of specific antigen at the site of the lesions.<sup>13</sup>

Other studies demonstrate that glomerular lesions indistinguishable from IGS developed and progressed spontaneously in normal nonirradiated animals as they grew older and evidently are age associated possibly resulting from continuous immune reactions

にかなりの資料が記録されているが、<sup>1-6</sup> 致死量以下の全身照射のヒトの腎臓に対する遅発性影響についてはほとんど知られていない。2000 $\gamma$ 以上の照射では、広範囲の腎障害が起こるが、この場合主として間質組織および血管系がおかされ、その結果、高血圧症および腎機能不全が起こる。他方、動物に対する致死量以下の全身照射の影響については広く研究されている。<sup>7-16</sup>

対照実験においては、照射後は常に糸球体に変化が認められる。これは主として糸球体脈管膜および基底膜をおかす進行性的変化であって、毛細管間糸球体硬化症と称される。電離放射線に対する反応の程度は被曝時の線量および年齢に関する。<sup>9,10</sup> 最も強度の変化は、出生時に照射(350-550 $\gamma$ )を受けたマウスにみられる。<sup>11</sup> 照射直後の影響としては、後腎発生帯における退行性および退縮性変化が認められ、約3週間の潜伏期後に遅発性影響が現われる。後者には糸球体の分化が認められ、生後2, 3か月で強度の硬化症を示す。生後12日以上経過したマウスに対して照射を行なった場合は、潜伏期が著しく長くなり糸球体病変の進行はいっそう緩慢になる。身体に部分照射を受けたマウスの研究により、糸球体の病変を誘発するには直接腎臓に照射する必要があることが判明している。

マウスおよびビーグル犬の糸球体の電子顕微鏡検査では、脈管膜細胞の増殖および再編成以外に、毛細管基底膜および脈管膜床内皮下に電子濃密の巣状および瀰漫性の沈着物認められる。<sup>17</sup> これらの沈着物は次の理由から免疫学的反応に関係していると考えられている。すなわち、これらの沈着物は抗原-抗体複合体を含む; 潜伏期後に進行性となる; 腎臓の実験的免疫性疾患の病変に類似している; 出生時に胸腺を切除した場合、この病変の程度は著しく増強される<sup>11</sup>; 出生時胸腺切除の潜在性影響はその後脾臓切除を行なうことによって大きく阻止できる<sup>18</sup>; 蛍光色素で標識されたグロブリンの検査により病変部に特定の抗原が存在することがわかる。<sup>13</sup>

その他の研究では、正常な非照射動物にも年齢が進むにつれて、毛細管間糸球体硬化症と区別できない糸球体病変が自然に発現し進行したことが認められており、これらは年齢と関係があり、局所細胞性またはウイルス性の

against antigenic substances either of local cellular or of viral origin.<sup>1,19</sup>

The present study was undertaken to determine whether the glomerular lesions observed as accelerated lesions in irradiated animals and as spontaneous lesions in aged animals were also found in persons exposed to whole body irradiation at the time of the bomb (ATB) in Hiroshima and Nagasaki.

## MATERIALS AND METHOD

The JNII-ABCC Life Span Study Sample (LSS) selected from respondents to the A-bomb Survivors Survey conducted at the time of the 1950 Japanese National Census and from other censuses during 1950-53 was used as the basis for the study. Most of the persons selected (95%) who reported exposure to the bombs were individually interviewed for location ATB. Actual whole body radiation in rad was estimated (T65D) for 98% of those interviewed using accepted shielding factors. The LSS sample in each city consisted of heavily irradiated survivors and three comparison groups matched by age and sex; persons who received little irradiation, others who received no irradiation and a last group who were not in either city ATB. Since 1961 autopsies have been performed on approximately 40% of members of the LSS Sample who have died. Kidneys from these autopsies were used in the following studies.

**Study 1** One hundred and forty autopsies were selected at random from the not-in-city group autopsied between 1961 and 1968. There were 20 cases for each of 7 age groups from age under 20 to 70 or older including equal numbers from Hiroshima and Nagasaki and of each sex. These were studied for age changes in persons not exposed to whole body irradiation.

**Study 2** All of the routine kidney sections stained with hematoxylin and eosin were obtained from the LSS Sample autopsies performed between 1961 and 1968 on persons exposed to an estimated dose of 100 rad or more and approximately an equal number of cases with little or no whole body irradiation. There were 316 autopsies which were studied for glomerular lesions.

**Study 3** Kidney tissue was available from autopsies on 31 survivors who were less than 6 years old ATB (born between 1940 and 1945) and who died between 1961 and 1968 at ages 16 to 28. These were examined for glomerular changes.

抗原物質に対する連続的免疫反応により発生したものであると考えられる。<sup>1,19</sup>

本調査は、照射を受けた動物に加速的に現われ、年を経た動物において自然発生する糸球体病変が、広島および長崎で原爆時に全身照射を受けた者にも認められるかどうかを調べるために実施された。

## 材料および方法

1950年国勢調査時に行なわれた被爆者調査に回答した者および1950-53年に行なわれた他の人口調査から選定された者から構成された予研-ABCC寿命調査対象者を、本調査の基盤集団として用いた。被爆したと報告し、対象として選定された者の大部分(95%)については個別に面接を行ない原爆時の位置を調べた。面接者の98%に対しては、遮蔽因子を考慮して実際の全身被曝放射線量(rad単位)を推定した(T65D)。両市における寿命調査対象群は、強度の放射線被曝者群および年齢・性別構成の等しい三つの比較群、すなわち、照射を少量受けた群と照射を受けなかった群および原爆時にいずれの市にもいなかった群から成り立っている。1961年以来、寿命調査対象者の死亡例の約40%について剖検が行なわれている。これらの剖検例から得た腎臓を次の諸調査において研究対象に用いた。

**調査1** 原爆時に市内にいなかった群で1961年から1968年までの間に剖検が行なわれた者から任意に140例を選んだ。これらを20歳以下の群から70歳以上の群までの七つの年齢群に分け、各群20例ずつとし、かつ広島および長崎から同数を、また男・女からも同数を含むようにした。これらをもとに、全身照射を受けなかった者の年齢変化に関する研究を行なった。

**調査2** 1961年から68年までの間に剖検が行なわれた寿命調査対象者の中で、推定被曝線量が100 rad以上の者と、ほとんど全身照射を受けなかったほぼ同数の者からの通常のヘマトキシリン・エオジン染色腎臓切片のすべてについて調査を行なった。剖検例数は316であって、糸球体病変について研究を行なった。

**調査3** 原爆時6歳以下(1940年から45年の間に生まれた者)であって、1961年から68年の間に年齢16歳から28歳で死亡した被爆者31名の剖検例からの腎臓組織が入手されていた。これらについて糸球体変化の研究を行なった。

Study 4 Kidneys from 94 autopsies of persons who had been exposed to 100 rad or more ATB were compared with kidneys from 91 persons who had received little or no irradiation. This study was designed to avoid postmortem artifacts and autolysis and was the main study of the project.

The routine hematoxylin and eosin preparations in the ABCC files in Hiroshima and Nagasaki were used for studies 1, 2, and 3 supplemented at times by additional sections stained by PAS and Rinehart-Abul Haj methods.<sup>7</sup> Many cases were difficult to interpret because of advanced postmortem changes, poorly fixed tissues etc.

In study 4, a pathologist who did not participate otherwise in the study of histologic sections, examined the routine hematoxylin and eosin stained kidney preparations from all autopsies of persons who received 100 rad or more ATB. Postmortem and technical artifacts were judged solely on the basis of appearance of the nuclei and cells of the proximal tubules without consideration for the appearance of glomeruli. There were 94 cases which showed little evidence of postmortem tubular change and were considered acceptable for further study. The statistician then submitted lists of autopsies of persons in the LSS sample who received little or no irradiation ATB. These were examined by the same pathologist who used the same criteria for histologic acceptability. There were 91 acceptable cases matched to the irradiated groups by age, sex, and city of which 88 received less than 1 rad, two received an estimated dose of 1 rad, and one received an estimated dose of 2 rad ATB.

The original paraffin blocks in all of these cases were retrieved. There was an average of 1.97 blocks of kidney tissue per case. These were given code numbers selected from a random list of numbers and were recut at 4 microns and stained by hematoxylin and eosin, periodic acid-Schiff, and Rinehart-Abul Haj methods. The sections were then examined by the principal investigator who graded the glomerular mesangia without knowledge of age, sex, clinical data, year of death, or radiation exposure. The grading of glomerular mesangial lesions was based on the following criteria: Grade 0 had no recognizable changes; Grade 1 cases had slight or doubtful changes consisting of slight thickening of the mesangium and clustering of mesangial cells (Figure 1); Grade 2 cases had moderate thickening and an increase of mesangial cells occasionally in clusters (Figure 2); Grade 3 cases had moderately marked thickening of the mesangium, the cells often in clusters showed

調査4 原爆時100 rad以上の放射線を受けた被爆者94名の剖検で入手した腎臓と、放射線を少量受けた者および全然受けなかった者の91名の剖検で入手した腎臓とを比較した。この調査は死後の変化および自己融解を避けるように企図され、本研究計画中の主調査であった。

調査1, 2および3では、広島および長崎ABCCで保管している通常のヘマトキシリン・エオジン染色標本を用い、時にそれを補足するためにPASおよびRinehart-Abul Haj法<sup>7</sup>で染色した切片を追加使用した。死後の変化の進行、組織片固定不完全などのために、解明に困難な例が多数あった。

調査4においては、原爆時100 rad以上の線量を受けた者の全剖検例から得た通常のヘマトキシリン・エオジン染色の腎臓組織片を、組織片の研究に参加していなかった病理医1名が検査した。死後の変化および技術的变化については、糸球体の外観にはとらわれなくて、主として近位尿管の核および細胞の状態に基づいて判断した。死後尿管変化の徴候がほとんど認められないものが94例あったが、これらは研究に適しているとして考慮に入れた。統計部解析研究員が、原爆時に少量の照射を受けたかまたは全然照射を受けなかった寿命調査対象者中の剖検例の一覧表を作製した。リストされた剖検例について、同じ病理医によって同じ組織学的基準を用いて採否が決められた。照射群に対して年齢、性および都市別構成の等しい採択例が91あり、そのうち88例は原爆時に1 rad以下、2例は推定線量1 rad、そしてもう1例は推定線量2 radを受けていた。

全例のパラフィン・ブロック材料が検索された。1例につき、腎臓組織が平均1.97ブロックあった。これらには任意の番号表から選んだコード番号を与え、4ミクロン幅に再切断してヘマトキシリン・エオジン、過ヨウ素酸-SchiffおよびRinehart-Abul Haj法によって染色した。これらの切片は主任研究員によって検査されたが、年齢、性、臨床資料、死亡年または放射線被曝歴などについての情報はいっさい伏せて検査が行なわれた。糸球体脈管膜病変の程度は次の基準に基づいて定めた。程度0：変化の認められないもの。程度1：軽度の脈管膜肥厚および脈管膜細胞の集合を含む軽度の変化または疑わしい変化のあるもの(図1)。程度2：中等度の肥厚があり、脈管膜細胞が増加し時に集合をなしているもの(図2)。程度3：脈管膜は中等度に肥厚し、細胞は集合をなしてい



increase in nuclear size and moderate pleomorphism, the capillary lumens were slightly reduced, the glomeruli were usually increased in size, and no change was seen in basement membranes (Figure 3); Grade 4 cases had marked mesangial proliferation, marked increase in glomerular size and cellularity, clustering of cells, moderate reduction in capillary lumens, and occasionally a slight increase in thickness of basement membranes (Figure 4).

After all slides had been examined and the grades submitted to the statistician, the available clinical records and the autopsy protocols were examined. These were identified by autopsy numbers which differed from the slide numbers. Among other data extracted in each case, the weight of the heart and kidney at autopsy, the cause of death, and the occurrence of hypertension, diabetes, nephritis, atherosclerosis, and cerebral hemorrhage were recorded. This too was submitted for analysis for possible correlation with glomerular observations.

## RESULTS

For various reasons, the lesions in the human kidneys were not as definite or as clearly defined as in the experimental animals. Further, there were few cases in some grades of lesions. Therefore in study 4 the results were pooled as follows: none or mild (Grades 0 and 1); and moderate to severe (Grades 2, 3, and 4).

**Study 1** This was essentially a feasibility study undertaken to determine whether mesangial changes could be recognized in the ABCC autopsy material and whether such changes were age related. Typical changes of each category of severity were observed at all ages. There was a suggestive but not definite relation between severity of IGS and age up to age 60 when the prevalence of IGS decreased.

**Study 2** A very large number of the specimens in this study had advanced postmortem autolysis which greatly interfered with grading glomerular changes and evaluating other renal lesions. On analysis of results it appeared that there might be some relation between exposure to 100 or more rad ATB and the presence of IGS but for reasons mentioned above there was questionable confidence in the data (Table 1).

**Study 3** Of the 31 cases in this study 29 were suitable for analysis (Table 2). For one case the radiation dose was unknown and for another the

ることが多く、核の大きさは増大し、中等度の多形性を示し、毛細血管腔は軽度に縮小し、糸球体の大きさは一般に増加し、基底膜には変化がみられないもの(図3)。程度4: 顕著な脈管膜増殖があり、糸球体の大きさおよび細胞充実性は著しく増加し、細胞の集簇を認め、毛細血管腔は中等度に縮小し、時に基底膜の厚さに軽度の増加を示すもの(図4)。

全部のスライドの検査を行ない、その程度の評価を統計解析員へ送った後、臨床記録および剖検記録を検討した。これらにはスライド番号とは異なる剖検番号が付されている。各例から抽出した資料には、剖検時の心臓および腎臓の重さ、死因、高血圧、糖尿病、腎炎、アテローム性動脈硬化症および脳出血の有無が記録された。この資料も糸球体の観察調査との相関関係の有無を調べるため解析に加えた。

## 結果

いろいろな理由で、ヒトの腎臓における病変は、実験動物の場合のようにはっきりしたものではなく、明確に定義づけられるものでもなかった。また、病変のある「程度」の中には症例数の少ないものもあった。したがって、調査4においては結果を次のようにプールして分類した。すなわち、無または軽度(程度0および1)、中等度—高度(程度2、3および4)。

**調査1** これは本質的には、ABCCの剖検例においてはたして脈管膜変化を認めることができるかどうか、またこのような変化が年齢に関係しているかどうかを確かめるために行なったものである。病症の程度のおおのに該当する典型的変化が各年齢において認められた。60歳までは、毛細管間糸球体硬化症の病症の程度と年齢との間に示唆的なものはあったが、明確な関係は認められなかった。

**調査2** この調査では、非常に多くの標本に死後自己融解の進行が認められ、糸球体変化の程度評価およびその他の腎臓病変の評価を大いに妨げた。結果の解析では、原爆時100 rad以上の放射線被曝と毛細管間糸球体硬化症との間にはなんらかの関係があるかもしれないと思われたが、上述の理由でこの資料の信頼度には疑わしいものがあつた(表1)。

**調査3** この調査における31例のうち、29例が解析に適していた(表2)。1例は放射線量が不明であり、もう

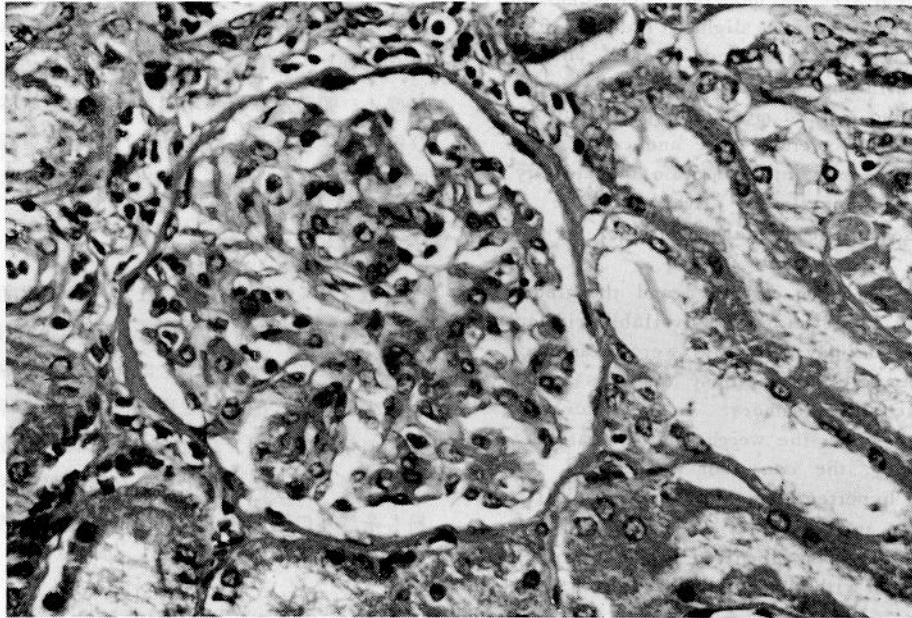


Figure 1 Grade 1 IGS. There is a slight increase in prominence of the mesangium which may represent early changes. The capillary lumens are widely patent and basement membranes are of average thickness. H & E  $\times 120$ .

図1 等級1の毛細管間糸球体硬化症。これは初期の変化と思われる脈管膜がやや著明になっている。毛細管管腔は広く開通し、基底膜の厚さは通常である。ヘマトキシリン・エオジン染色  $\times 120$

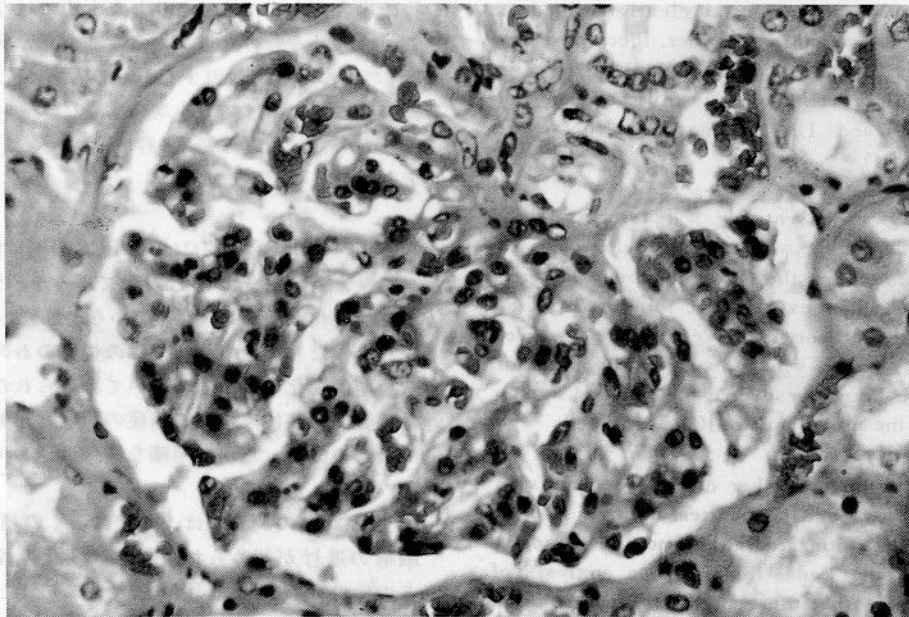


Figure 2 Grade 2 IGS. The fronds of the mesangium are more prominent and cellular than in Figure 1. There are also areas of increased cellularity in the mesangial areas. The capillary basement membranes are not thickened and the lumens are not restricted in size. PAS  $\times 120$ .

図2 等級2の毛細管間糸球体硬化症。脈管膜の葉状体は図1よりも著明であり細胞に富んでいる。脈管膜部には細胞の増多部もある。毛細管基底膜は肥厚せず管腔の大きさは狭くなっていない。PAS染色  $\times 120$

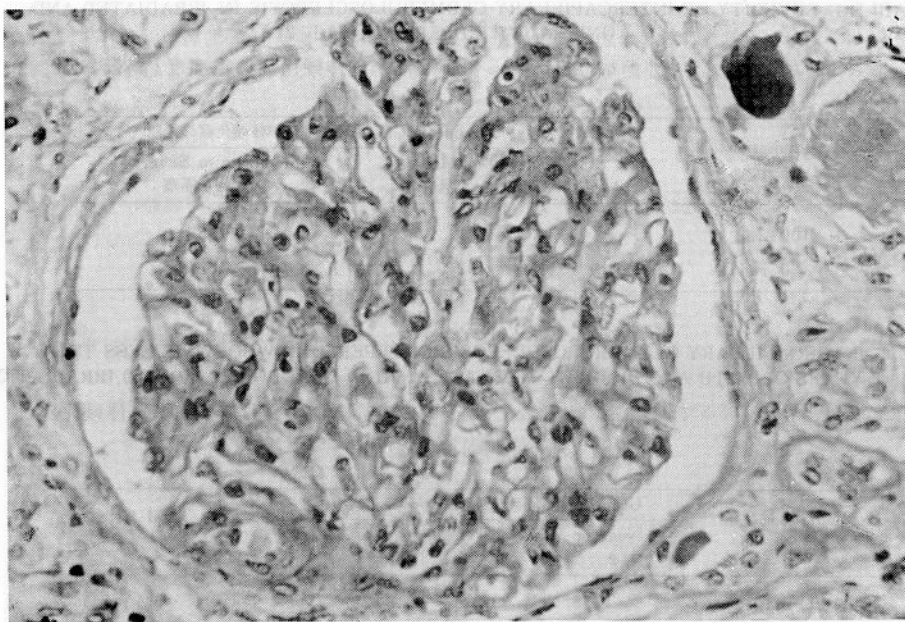


Figure 3 Grade 3 IGS. This is a moderately advanced lesion with focal areas of thickening of the mesangium and increased cellularity of this area. Clustering of intercapillary cells and moderate variation in size and shape are noted. H & E  $\times 120$ .

図3 等級3の毛細管間糸球体硬化症。これは中等度に進行した病変で、脈管膜の限局性肥厚および細胞の増多を伴う。毛細管間細胞の集簇および大きさや形状における中等度の変化を認める。ヘマトキシリン・エオジン染色 $\times 120$

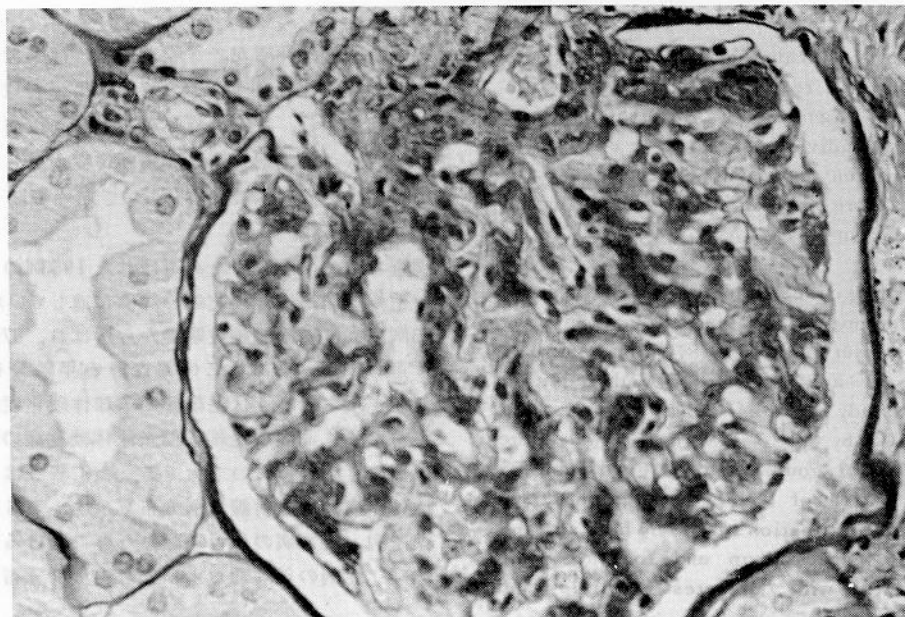


Figure 4 Grade 4 IGS. This is an advanced lesion. Fairly marked increase in cellularity is noted involving the mesangial areas. Slight basement membrane thickening is evident and moderate decrease in the size of the capillary lumen is seen. Focal aggregates or clusters of mesangial cells are noted but there is no evidence of the hyalin nodule formation usually found in diabetic glomerulosclerosis. There is no indication of inflammation in the glomerular tufts or evidence of adhesions between the glomerular structures and Bowman's capsule. H & E  $\times 120$ .

図4 等級4の毛細管間糸球体硬化症。これは進行した病変である。脈管膜部にかなり著しい細胞の増多がみられる。軽度の基底膜肥厚が認められ、毛細管管腔の中等度の減少を認める。脈管膜細胞の巣状集合または集簇を認めるが、糖尿病性糸球体硬化症に普通認められる硝子様結節形成の形跡はない。糸球体小房に炎症の所見はなく、糸球体組織とBowman囊の間に癒着の形跡もない。ヘマトキシリン・エオジン染色 $\times 120$

TABLE 1 SEVERITY OF INTERCAPILLARY GLOMERULOSCLEROSIS IN IRRADIATED AND NONIRRADIATED PERSONS (Study 2)

表1 照射群および非照射群における毛細管間糸球体硬化症の重症度(調査2)

Radiation 放射線量	Grade of IGS 毛細管間糸球体硬化症の程度	
	None or Mild 無または軽度	Moderate to Severe 中等度-高度
100+ rad	101	33
0 rad	102	21

TABLE 2 INTERCAPILLARY GLOMERULOSCLEROSIS IN 29 PERSONS WHO WERE LESS THAN 6 YEARS OLD ATB AND DIED BETWEEN AGES 15 AND 28 AND RELATION TO IRRADIATION

表2 原爆時6歳以下で、年齢15-28歳で死亡した29名における毛細管間糸球体硬化症および放射線量との関係

Radiation 放射線量	Grade of IGS 毛細管間糸球体硬化症の程度		Total 計
	None or Mild 無または軽度	Moderate to Severe 中等度-高度	
100+ rad	3	2*	5
5-40	8	1**	9
<2	14	1	15
Total 計	25	4	29

\* Includes 1 leukemia 白血病1例を含む  
 \*\* Also had clinical diabetes mellitus 臨床的糖尿病も併存

tissues could not be evaluated. Because of the small number of cases, results in terms of radiation exposure were not significant. However, definite IGS was present in individuals who were exposed to irradiation as children and died before 30 years of age and this was more frequent than expected in the heavily irradiated group.

Study 4 Of the 195 cases selected for this study, 172 were satisfactory for evaluating IGS; 85 from heavily irradiated survivors and 87 from controls. Table 3 gives the age distribution and radiation status for this study group. Table 4 shows the distribution of IGS by age. Severe IGS was more frequent in the age groups below 60. Table 5 shows the distribution of IGS by irradiation dose. Table 6 shows the distribution of IGS by both age and radiation for the entire group and for the group excluding patients with diabetes mellitus and leukemia.

There is little difference in the prevalence of IGS in patients with low and high radiation dose exposure ATB except for the 2 oldest groups. In patients not irradiated aged 60 to 69, there is less IGS than expected (P .05). In patients 70 years old or older who received 100 rad or more ATB there is less IGS than expected but this is not statistically

1例は組織の評価ができなかった。症例数が少なかったので、放射線量についての解析結果は有意ではなかった。しかしながら、子供の時被曝し、30歳以前に死亡した者には明らかに毛細管間糸球体硬化症が見られた。この頻度は高度の放射線被曝群において期待値以上に高かった。

調査4 この調査のため選ばれた195例のうち、172例が毛細管間糸球体硬化症の評価に適していた。すなわち、85例は高度の放射線被曝群から選ばれ、87例は対照群から選ばれた。表3はこの調査群の年齢分布および被曝状態を示す。表4は毛細管間糸球体硬化症例の年齢別分布を示す。高度の毛細管間糸球体硬化症の頻度は、60歳以下の年齢群において大であった。表5は毛細管間糸球体硬化症例の放射線量別分布を示す。表6は全例および糖尿病と白血病患者を除いた群における毛細管間糸球体硬化症例の年齢別および放射線量別分布を示す。

二つの最年長者群を除いて、原爆時に低放射線量または高放射線量を受けた者において毛細管間糸球体硬化症の頻度にほとんど差は認められない。60-69歳の非照射群においては、毛細管間糸球体硬化症は期待値(P .05)より少ない。原爆時100 rad以上の放射線量を受けた70歳以上の群においても毛細管間糸球体硬化症は期待値よりは少ないが、統計的には有意でない。この調査では、放

TABLE 3 CASES STUDIED BY AGE AND RADIATION DOSE (Study 4)

表3 調査例数：年齢および放射線量別（調査4）

Radiation 放射線量	Age at Death 死亡時年齢					Total 計
	<40	40-49	50-59	60-69	70+	
100+ rad	9	7	13	19	37	85
<2	10	5	15	18	39	87
Total 計	19	12	28	37	76	172

TABLE 4 SEVERITY OF INTERCAPILLARY GLOMERULOSCLEROSIS BY AGE AT DEATH

表4 毛細管間糸球体硬化症の重症度：死亡時年齢別

IGS 毛細管間糸球体硬化症	Age at Death 死亡時年齢					Total 計
	<40	40-49	50-59	60-69	70+	
None or mild* 無または軽度	9	6	13	24	44	96
Moderate to severe** 中等度-高度	10	6	15	13	32	76

\* Grades 0, 1 等級0および1 \*\* Grades 2, 3, 4 等級2, 3および4

TABLE 5 SEVERITY OF INTERCAPILLARY GLOMERULOSCLEROSIS BY RADIATION DOSE

表5 毛細管間糸球体硬化症の重症度：放射線量別

Radiation 放射線量	Grade of IGS 毛細管間糸球体硬化症の程度		Total 計
	None or Mild* 無または軽度	Moderate to Severe** 中等度-高度	
100+ rad	45	40	85
<2	51	36	87
Total 計	96	76	172

\* Grades 0, 1 等級0および1 \*\* Grades 2, 3, 4 等級2, 3および4

significant. It appears that in this study there was no indication of a relation between irradiation and IGS. As seen in Table 7 the kidneys and hearts of patients with definite or severe IGS were slightly heavier on the average than those with mild or no IGS.

In Table 8, the occurrence of various diseases is compared with the severity of IGS. Cerebrovascular diseases were somewhat less frequent and diabetes mellitus and leukemia more frequent in those with moderate to severe IGS than in those with mild or no IGS. None of the other disease processes appears related to the presence of IGS.

放射線被曝と毛細管間糸球体硬化症の間には関係らしいものはなかったようである。表7に示すように、確実なまたは高度の毛細管間糸球体硬化症患者の腎臓および心臓は、軽度の毛細管間糸球体硬化症患者またはこれの認められない者の腎臓および心臓よりも平均的にわずかに重かった。

表8は数種の疾患の発生と毛細管間糸球体硬化症の病程度との関係を比較したものである。中等度-高度の毛細管間糸球体硬化症を有する群には、軽度の毛細管間糸球体硬化症またはこれを認めない群に比べて、脳血管疾患の頻度はやや低く、反面、糖尿病および白血病の頻度は高かった。その他の疾患はいずれも毛細管間糸球体硬化症とは無関係のように思われる。

TABLE 6 SEVERITY OF INTERCAPILLARY GLOMERULOSCLEROSIS BY AGE AT DEATH AND RADIATION DOSE

表6 毛細管間糸球体硬化症の重症度：死亡時年齢および放射線量別

	Age at Death 死亡時年齢										Total 計
	<40		40-49		50-59		60-69		70+		
	* C	E	C	E	C	E	C	E	C	E	
All Cases 全症例											
** ICG None or mild 無または軽度	5	4	3	3	8	5	15	9	20	24	96
Moderate to severe 中等度-高度	5	5	2	4	7	8	3	10	19	13	76
Total 計	10	9	5	7	15	13	18	19	39	37	172
Diabetes Mellitus & Leukemia Excluded 糖尿病および白血病を除く											
None or mild 無または軽度	5	3	3	3	8	5	15	9	20	22	93
Moderate to severe 中等度-高度	3	5	2	3	7	4	3	9	18	11	65
Total 計	8	8	5	6	15	9	18	18	38	33	158

\* Radiation C=Controls with <2 rad dose ATB 原爆時<2 radの線量を受けた対照者  
放射線量 E=Exposed with 100+rad dose ATB 原爆時100+radの線量を受けた被曝者

\*\* Grade of IGS None or mild: Grades 0, 1 Moderate to severe: Grades 2, 3, 4  
毛細管間糸球体硬化症の程度 無または軽度：等級0および1 中等度-高度：等級2, 3および4

TABLE 7 WEIGHT OF KIDNEYS AND HEARTS BY SEVERITY OF INTERCAPILLARY GLOMERULOSCLEROSIS

表7 腎臓および心臓の重さ：毛細管間糸球体硬化症の重症度別

Grade of IGS* 毛細管間糸球体硬化症の程度	Cases with Data 資料のある症例数	Kidney** 腎臓	Heart 心臓
None or mild 無または軽度	97	123 g	274 g
Moderate to severe 中等度-高度	73	143	286

\* None or mild: Grades 0, 1 Moderate to severe: Grades 2, 3, 4  
無または軽度：等級0および1 中等度-高度：等級2, 3および4

\*\* Single kidney weights 腎臓1個の重さ

TABLE 8 VARIOUS DISEASES FOUND AT AUTOPSY IN RELATION TO SEVERITY OF INTERCAPILLARY GLOMERULOSCLEROSIS

表8 剖検時発見された各種疾患と毛細管間糸球体硬化症の重症度との関係

Grade of IGS** 毛細管間糸球体硬化症の程度	Disease Groups* 疾患群				
	A	B	C	D	E
None or mild 無または軽度	24	52	11	11	4
Moderate to severe 中等度-高度	27	27	2	5	10
Total 計	51	79	13	16	14

A=Cancers ICD 150×169

B=Cardiovascular diseases ICD 401×404

C=Cerebrovascular diseases ICD 431 & 433

D=Renal disease ICD 590 & 591

E=Diabetes and Leukemia ICD 250, 204-207

癌, ICD 150×169

心臓血管疾患 ICD 401×404

脳血管疾患 ICD 431および433

腎臓疾患 ICD 590および591

糖尿病および白血病 ICD 250, 204-207

\* Only the diseases listed were counted. Patients with one of these & cancer were counted twice. Patients with none of these diseases were not counted.

ここに掲げた疾患のみの症例数を示した。これら疾患の一つと癌とを同時に有する患者は2回計算した。これら疾患のいずれも有しない患者は計算しなかった。

\*\* None or mild : Grades 0, 1 Moderate to severe : Grades 2, 3, 4

無または軽度：等級0および1 中等度-高度：等級2, 3および4

## DISCUSSION

This study was based on a semiquantitative analysis of histologic alterations in the kidney glomerulus. Particular attention was devoted to mesangial changes because experimental studies in animals had demonstrated specific and consistent findings. However, from the beginning, technical problems plagued the study particularly those artefacts associated with postmortem changes. This had not been a problem in the experimental studies where tissue fixation was routinely accomplished immediately after animal death. Special stains, including the Rinehart-Abul Haj technic so useful in the study of IGS in animals could not be used because even slight autolysis could result in misleading artefacts. For the same reason the alcohol-acetic acid-formalin fixative which proved of inestimable value in the animal studies proved unreliable in the study of human kidneys. The most satisfactory material consisted of tissue fixed in buffered formalin and processed through dioxan to prevent shrinkage. Formalin fixation followed by the more customary processing including alcohol and xylene masked the lesions of IGS by causing marked shrinkage and contraction of the mesangial stalks.

The changes observed in the human kidneys were similar in appearance but less striking than those seen in aging and irradiated mice. This may be partially explained by structural differences in the glomerulus. In man the normal mesangium consists of very thin fronds containing elongated cells and scant stroma. It occupies relatively a much smaller area of the glomerulus than in the rodent kidney. In aging mice, thickening of this area is easily recognized, whereas in the human kidney, a moderate increase in thickness of the mesangium may be overlooked. This is especially true in kidneys studied under conventional methods of fixation and dehydration which frequently produce contraction of this zone.

Changes similar to the glomerular lesion under consideration were observed by Kimmelstiel<sup>20</sup> who described a thickening of the glomerular intercapillary tissue in older subjects. He also stressed the importance of distinguishing these changes from glomerular alterations seen in arterial disease of the kidney. Bell<sup>21</sup> in describing increased cellularity of the glomerulus in advancing age probably saw similar lesions. Horn and Smetana<sup>22</sup> in a study of intercapillary glomerulosclerosis pointed out that this condition may occur in the absence of diabetes mellitus. Few studies of a comprehensive nature dealing with changes in the

## 考 察

本研究は腎臓糸球体における組織学的変化の半定量分析に基づいて行なった。動物実験の結果、脈管膜変化に特殊な、しかも一貫した所見が証明されていたため、この点に特に注意を払った。しかしながら、最初から技術的な問題、特に死後の変化に関連したものが研究の妨げとなった。動物実験では、組織の固定は通常動物の死亡直後に行なわれるので、問題にはならなかった。動物における毛細管間糸球体硬化症の研究に非常に有用であった Rinehart-Abul Haj 法を含む特殊な染色法は、少しでも死後自己融解があれば、誤解を招く変化を示すおそれがあるので、使用することはできなかった。同じ理由で、動物実験において測り知れない価値を示したアルコール-酢酸-フォルマリン固定剤は、ヒトの腎臓の研究には信頼性のなかったことがわかった。最も満足すべき標本は、組織をフォルマリン緩衝液で固定し、収縮を避けるため、ジオキサンで処理したものであった。フォルマリン固定後アルコールおよびキシレンなどを用いた一般的な処理法では、脈管膜茎の著しい収縮および短縮をきたし、そのために毛細管間糸球体硬化症の病変は隠された。

ヒトの腎臓にみられた変化は、加齢したマウスおよび照射されたマウスに認められる変化と比較した場合、外観は同じようであるが、それほど顕著ではなかった。この理由は一部糸球体の構造的な差異によって説明できるかもしれない。ヒトにおける正常な脈管膜は長い細胞とわずかな量の間質を含んだきわめて薄い葉状体からできている。また糸球体内で占める範囲はマウスの腎臓におけるよりもはるかに少ない。加齢したマウスではこの部位の肥厚は容易に判別できるが、ヒトの腎臓では、脈管膜に中等度の厚さの増加があってもみすごされることがある。これは、脈管膜部をしぼしば収縮させる従来の固定法および脱水法を用いて研究された腎臓において特にいえることである。

Kimmelstiel<sup>20</sup> は本調査において認めた糸球体病変と同様の变化を観察し、老齢対象者において糸球体毛細管間組織の肥厚があると述べた。かれはまた、これらの変化と腎臓の動脈疾患にみられる糸球体の変化とを区別することが重要であると強調した。Bell<sup>21</sup> は、老齢者における糸球体の細胞充実性の増加について述べているが、おそらく同様の病変をみたものであろう。Horn および Smetana<sup>22</sup> は毛細管間糸球体硬化症の研究において、この状態は糖尿病がない場合にも起こりうると指摘した。「正常」加齢経過を示している者における糸球体構造の

glomerular structure in a "normal" aging population are available. This is most likely due to difficulty in obtaining properly preserved and prepared tissue from "normal" subjects. Furthermore, because of the complexity of human pathology and the frequency of inflammatory and vascular changes, a separation of "normal" from distinctly pathologic entities is indeed difficult.

The authors are in accord with Kimmelstiel's observations, that progressive mesangial thickening is independent of arterial changes. The glomerular changes described by McGregor<sup>23</sup> for hypertensive glomerulitis and later described in detail by McManus et al<sup>24</sup> under the heading of Ischemic Obsolescence are readily differentiated from IGS. The former is characterized by wrinkling and diffuse thickening of basement membranes and "simplification" of the glomerulosa by capillary anastomosis, followed by collapse and hyalinization, whereas the latter is characterized by increased cellularity of the mesangial spaces, lack of hyalinization of cellular elements and minimal basement membrane changes as revealed by light microscopy. Furthermore, advanced IGS may occur in kidneys comparatively free of arteriosclerotic changes and occasionally absent or minimal in kidneys which are the seat of advanced renal arterio- and arteriosclerosis. In most instances, using histologic criteria and clinical data, no difficulty is encountered in differentiating IGS from other glomerular disease, particularly acute and chronic glomerulonephritis, diabetic glomerulosclerosis, amyloid disease, glomerular changes secondary to hypertension and vascular disease. It is conceded, however, that in some instances advanced IGS may be difficult to differentiate from lobular glomerulonephritis and non-nodular diffuse forms of diabetic intercapillary glomerulosclerosis on the basis of routine histologic studies alone.

No significant differences were noted in the kidney of the control and exposed groups in respect to the degree of mesangial proliferation and thickening in either Study 2 representing all kidneys irrespective of state of preservation of tissues or in Study 4 representing a study of kidneys selected for minimal autolysis. These observations indicate that between the periods of 15 to 23 years inclusive following exposure of persons to 100 or more rad of whole body ionizing irradiation no appreciable changes were recognized in the kidneys which are comparable to late effects observed in experimental animals. On the basis of observations in rodents<sup>10</sup> and dogs<sup>8</sup> it is conceivable that this period may well be within the limits of a latent period during which no demon-

変化についての広範な研究は少ない。これはおそらく「正常な」対象者から入手された組織材料の保存ならびに標本作製が適切に行なわれたものを得ることが困難なためのものである。そのうえ、ヒトにおける病理学は複雑であり、炎症性および血管性変化がしばしば起こるので、「正常な」と明らかに病的なものとを分けることは実に困難である。

著者らは Kimmelstiel の観察結果である進行性脈管膜肥厚は動脈の変化とは別個のものであるという所見に賛成である。McGregor<sup>23</sup> が高血圧性糸球体炎と称し、その後 McManus ら<sup>24</sup> が虚血性癱頓と名付けて詳しく説明している糸球体変化を毛細管間糸球体硬化症と区別するのは容易である。前者の特徴は、基底膜のしわと瀰漫性肥厚および毛細管吻合による糸球の「単純化」、ついで崩壊と硝子化であるが、後者は脈管膜腔の細胞充実性の増加、細胞成分の硝子化欠如および光学顕微鏡で観察される微細な基底膜変化を特徴とする。そのうえ、比較的動脈硬化性変化の少ない腎臓において進行した毛細管間糸球体硬化症が発生することがある反面、進行した動脈性および細動脈性腎硬化症のある腎臓では、時に毛細管間糸球体硬化症がみられないか、またはごく軽微なこともある。多くの場合、組織学的基準と臨床的資料を用いれば、毛細管間糸球体硬化症と他の糸球体疾患、特に急性および慢性糸球体腎炎、糖尿病性糸球体硬化症；アミロイド疾患；高血圧および血管疾患に続発する糸球体変化とを鑑別することは困難ではない。しかしながら、通常の組織学的研究だけでは、進行した毛細管間糸球体硬化症と小葉性糸球体腎炎および非結節性、瀰漫性型の糖尿病性毛細管間糸球体硬化症とを鑑別するのは困難な場合があることは認める。

組織の保存状態に関係なくすべての腎臓材料を使用した調査 2 においても、または自己融解の最も少ない腎臓材料を選んだ調査 4 においても、脈管膜増殖および肥厚の程度については、対象群と被曝群との腎臓の間には有意な差は認められなかった。これらの観察結果から、100 rad 以上の電離放射線全身照射後 15-23 年の間では、動物実験で腎臓に認められる遅発性影響に該当するような著しい変化は認められなかった。齧歯動物<sup>10</sup> およびイヌ<sup>8</sup> の観察結果からみると、この期間は変化が期待で



strable change may be expected. With this study serving as a base line, further studies utilizing material collected at ABCC in the future may prove feasible.

Of particular interest are the results of the study of the kidneys of those exposed to the A-bomb at 5 years of age or less. While the numbers of specimens so far available are still too few, the findings suggest that the kidneys of these children were more sensitive to sublethal irradiation than the kidneys of older age groups. This is in accord with observations in experimental animals.<sup>25</sup> Further studies of additional material which may be available in the future are needed to test this principle in man.

Of particular interest in this study is the age distribution of IGS. Whereas IGS in rodents and dogs progressively increases with age and is a constant age-associated factor, the studies of the kidneys of the Hiroshima and Nagasaki survivors indicate that the highest incidence occurs in the 4th to 6th decade and declines appreciably in the advanced age groups. While these findings require confirmation for reasons stated previously they raise some interesting questions concerning the significance of these lesions in man, namely: is IGS a recessive genetic trait in man? is IGS an immunologic dependent process as indicated in experimental studies? and is IGS a predisposing factor in the development of cardio-renal disease? Some of these basic questions can be answered by studies on fresh human kidneys preferably obtained by renal biopsy or immediately after death in accident cases since histologic features of IGS are masked by autolysis and shrinkage effects of routine histologic procedures, and histo-immunologic studies are not satisfactory unless tissues are frozen in the fresh state.

きない潜伏期間内にあるのかもしれないと考えられる。本調査を基準線として、将来 ABCC で集められる資料を用いて、さらに研究を行なうことができるかもしれない。

5歳以下で原爆にあった者の腎臓の研究の結果は特に興味を引くものであった。今までに入手した標本の数はまだあまりに少ないけれども、それらの所見は致死量以下の照射に対して、子供の腎臓は高齢者の腎臓よりも敏感であったことを示唆している。これは動物実験における観察結果<sup>25</sup>と一致する。この原則がヒトにおいても認められるかどうかを調べるためには今後入手される追加資料をさらに研究する必要がある。

本研究において特に興味深い点は毛細管間糸球体硬化症の年齢分布である。齧歯動物およびイヌにおける毛細管間糸球体硬化症は年齢とともに増加し、常に年齢と関係を示す因子であるけれども、広島および長崎の原爆被爆者の腎臓の調査結果では、最高の発生率は40歳から60歳までの間に認められ、高齢群ではかなり減少することを示している。これらの所見は、前述の理由で確認することが必要であるが、ヒトにおけるこれらの病変の有意性について興味ある問題を提起する。すなわち、ヒトにおける毛細管間糸球体硬化症は劣性遺伝素質であるか、実験研究で認められるように毛細管間糸球体硬化症は免疫学的従属反応であるか、そして、毛細管間糸球体硬化症は、心臓-腎臓疾患発生における素因であるか、これらの基本的疑問の一部のものについては、毛細管間糸球体硬化症の組織学的特徴が、自己融解および通常の組織学的操作によって起こる収縮現象のために隠されること、および組織免疫学的研究では組織を新鮮な状態で冷凍しなければ満足な結果が得られないことのために、腎生検または事故死直後に入手した新鮮なヒト腎臓の研究によって、解答を得ることができる。

## REFERENCES

### 参考文献

1. WILLIS DA, BACHEM A: Effects of roentgen rays upon the kidney. *Am J Roentgenol* 18:334-7, 1927
2. DOMAGK G: Die Röntgenstrahlenwirkung auf Gewebe, im besonderen betrachtet an den Nieren. *Morphologische und funktionelle Veränderungen*. *Batr Path Anat* 77:525-75, 1927
3. ZUELZER WW, PALMER HD, NEWTON WA: Unusual glomerulonephritis in young children. *Am J Pathol* 26:1019-39, 1950
4. LUXTON R: Radiation nephritis. *Q J Med* 62:215-42, 1953
5. RUSSELL H: Post radiation nephritis. *Edinb Med J* 60:474-83, 1953
6. REDD BL: Radiation nephritis. *Am J Roentgenol* 106:63-88, 1960
7. GUTTMAN PH, KOHN HI: Progressive intercapillary glomerulosclerosis in the mouse, rat, and Chinese hamster associated with aging and X-ray exposure. *Am J Pathol* 37:293-307, 1960
8. GUTTMAN PH, ANDERSEN AC: Progressive intercapillary glomerulosclerosis in aging and irradiated beagles. *Radiat Res* 35:45-60, 1968
9. GUTTMAN PH, KOHN HI: Age at exposure and the acceleration of intercapillary glomerulosclerosis in mice. *Lab Invest* 12:250-6, 1963
10. ROSEN VJ, COLE LJ, ROAN PL: Pathogenesis of postirradiation glomerulosclerosis in mice. *Lab Invest* 10:857-64, 1961
11. GUTTMAN PH, KOHN HI: The mouse kidney after irradiation in early postnatal life. *Am J Pathol* 43:809-24, 1963
12. LAMSON BG, MEEK RA, BENNETT LE: Late effects of total body irradiation. *Arch Pathol* 64:505-21, 1957
13. FURTH J, UPTON AC, CHRISTENBERRY KW, BENEDICT WH, MOSHMAN I: Some late effects in mice of ionizing radiation from an experimental nuclear detonation. *Radiology* 63:567-70, 1954
14. KOHN HI, GUTTMAN PH: Life span, tumor incidence and intercapillary glomerulosclerosis in the Chinese hamster (*Cricetus griseus*) after whole-body and partial-body irradiation. *Radiat Res* 21:622-43, 1964
15. UPTON AC, KIMBALL AW, FURTH J, CHRISTENBERRY KW, BENEDICT WH: Some delayed effects of atom bomb radiation in mice. *Cancer Res* 20:1-62, 1960
16. NUSSEL M, SCHUNK J: Über Nierenveränderungen bei ganzkörperbestrahlten Schweinen. *Strahlentherapie* 116:502-22, 1961
17. GUTTMAN PH: Ultrastructural studies of delayed changes in the kidney of the mouse irradiated at birth. *Radiat Res* 27:652-68, 1966
18. GUTTMAN PH: Effect of thymectomy and splenectomy on the course of X-ray-induced progressive intercapillary glomerulosclerosis in the mouse kidney. *Int Arch Allergy* 31:163-73, 1967
19. GUTTMAN PH, WUEPPER KD, FUDENBORG HH: On presence of  $\gamma$  G and  $\beta$  1C globulins in renal glomeruli at aging and neonatally X-irradiated mice. *Vox Sang* 12:329-39, 1967
20. KIMMELSTIEL P: Glomerular changes in arteriosclerotic contraction of the kidney. *Am J Pathol* 11:483-96, 1935
21. BELL ET: *Renal Diseases*. 2nd ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1950
22. HORN JR Jr, SMETANA H: Intercapillary glomerulosclerosis. *Am J Pathol* 18:93-108, 1942
23. McGREGOR L: The finer histology of the normal glomerulus. *Am J Pathol* 5:545-58, 1929
24. McMANUS JFA, LUPTON CH Jr: Ischemic obsolescence of renal glomeruli. *Lab Invest* 9:413-34, 1960
25. KOHN HI, GUTTMAN PH: Age at exposure and the late effects of X-rays. Survival and tumor incidence in (CAF<sub>1</sub>) mice irradiated at 1 to 2 years of age. *Radiat Res* 18:348-73, 1963