

Title	HodstinのX線致死過程に及ぼす影響(第3報)
Author(s)	保市, 均; 櫻井, 信良
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1953, 13(9), p. 534-539
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/14821">https://hdl.handle.net/11094/14821</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## Hodstin の X 線致死過程に及ぼす影響(第3報)

北海道大學醫學部放射線醫學教室(主任 若林勝教授)

保 市 均 ・ 櫻 井 信 良

(昭和28年6月15日受付)

## 緒 言

我々は Hodstin が放射線致死過程を可成り延長する事<sup>1)</sup>, 又その作用機序の一つは肝の Cholinesterase 活性度を抑制する事による事を報告した<sup>2)</sup>.

放射線大量照射の致死過程には肝機能が重大なる役割をなす事は, 肝の生理作用からしても考えられる事であり, 事實之に關しては多くの業績がある(Ellinger<sup>3)</sup>, Bacq<sup>4)</sup>, 稲田<sup>5)</sup>, 古賀<sup>6)</sup>). しかしてこの際肝機能が障碍されるのみで, 肝組織自体は餘り重大な器質的變化は見られないのである. 組織學的に見出される變化としては僅かに脂肪變性のみである. 従つて脂肪變性の出現が肝機能障碍と密接な關係があるものと考えられる.

そこで我々は Hodstin が照射による肝脂肪變性にどの程度の影響を與えるかを知らんとし, 組織學的及び化學的に検討してみた.

## 實驗1 組織學的實驗

## 實驗方法

使用動物は體重15~20gの生後4カ月位の埼玉系の二十日鼠160匹を使用した. 之を Hodstin 投與群80匹と Hodstin を投與せざる對照群80匹とに分けた. この場合動物の雌雄には特別に考慮を拂わなかつた<sup>7)</sup>. 尙同時に採光, 溫度についても充分考慮を拂つた事は勿論である.

Hodstin 投與群にはその0.0005mgを0.1ccの生理的食鹽水に溶かし, 對照群には生理的食鹽水0.1ccを毎日一定時刻に投與した.

動物はボール紙製の箱に入れ, 重ならぬ様に照射した. 照射條件は深部治療装置新高號(島津製)で, 140kvp, 3mA, 濾過板なし, 焦點動物間距離40cm, 線強度16.6r/min, 線量1000r, 全

身一時照射した.

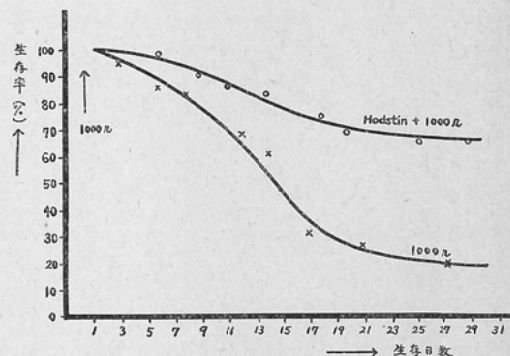
Hodstin 投與後7日目に中等硬度X線1000r全身一時照射を行い, その後30日間の生存状態を觀察すると同時に, 投與前, 照射直前, 及び照射後3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30日目の肝臓について脂肪染色を行つた. この場合動物は成可く丈夫なものをえらび, エーテルにて麻醉死させ肝臓を剔出し, その一葉を10%フォルマリンに2日間浸漬し, 2日間流水にて洗いカーボワックスにより包埋固定し, 5 $\mu$ の切片を數枚作り型の如くズダンIII染色法を行つた.

## 實驗成績:

致死過程は第1圖に示す如く, 對照群は12日目で50%死亡し永久生存率は15%であつた. 然るに Hodstin 投與群では永久生存率は65%であつた. 死亡數の最も多い期日は對照群では3~6日目であつたが, Hodstin 投與群では6~9日目位であつた. この結果は前に報告したものとは一致した.

次に組織的所見を見るに, 第1表に示す如き結果を得た. 肝組織の中心靜脈の周圍に多少の脂肪

第1圖



第1表 脂肪顆粒出現度

照射後日数	対照群	ホドスチン群
照射前	—	—
照射後3日目	卅	+
〃 6日目	卅	卅
〃 9日目	卅	+
〃 12日目	卅	±
〃 15日目	卅	±
〃 18日目	卅	—
〃 21日目	+	—
〃 24日目	+	—
〃 27日目	+	—
〃 30日目	+	—

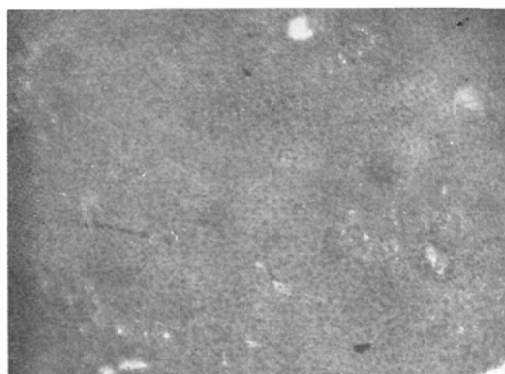
球の出現したものを±, 中心静脈の周囲及び小葉の一部分迄脂肪球の出現したものを+, 中心静脈の周囲及び小葉末梢部迄脂肪球の出現したものを卅, 中心静脈の周囲及び小葉全體末梢部迄多数脂肪球の出現したものを卅で現わす。

投與前及び照射直前のものでは脂肪顆粒は殆んど出現していなかつた。之を照射する時は照射後3日目で既に脂肪顆粒は高度に出現し, 6, 9日目のものでは更に脂肪顆粒を増し極度に達する。12日目頃より次第に脂肪顆粒減退するも, 照射後27日, 30日目のものでも尙軽度ながら脂肪顆粒の存在を認められた(第2圖)。

この結果は Bloom 等<sup>8)</sup>の實驗に見られるものと同様である。然るに Hodstin 投與群では3日目に極めて軽度の脂肪顆粒の出現を見, 6日目では明らかに脂肪球の増加が認められたが, 9日目では極めて僅かに存在するのみとなり, 12日以後では脂肪顆粒の存在を認められない程度になつた。

即ち Hodstin 投與群では脂肪顆粒の出現極めて軽度で, 且つその出現する時期は照射後6日~9日の間の極めて短期間にすぎなかつた。然るに對

対照群, 6日目



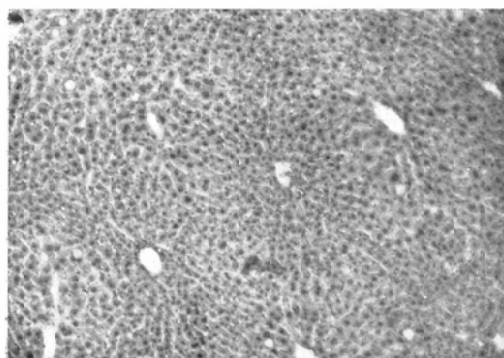
Hodstin 群, 照射後6日目



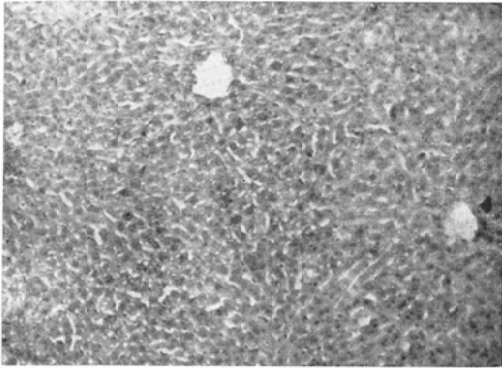
対照群, 15日目



第2圖 二十日鼠肝の正常像



Hodstin 群, 照射後15日目



照群では3日目頃より既に高度の脂肪顆粒が出現し、3日後より15日及び18日目までの長期間に亘つて極めて高度に出現し、又我々の観察期間の最後迄軽度ながら明らかに脂肪顆粒の存在が認められた。尙死亡数の最も多い時期と脂肪顆粒の出現高度なる時期とが略々一致していた事は興味深い事であつた。即ちX線照射後Hodstinを投與したものである。投與せざるものに比し脂肪變性の度が極めて高度で、且つ回復が速かであるという結果である。

要するにHodstinはX線によつて惹起される肝の脂肪變性を抑制する様に作用すると云える。この結果と比較する意味で次に化學的に肝脂肪量を測定した。

## 實驗2 化學的實驗

### 實驗方法：

使用動物は體重5~8gの生後1カ月位の幼若なる埼玉系の二十日鼠160匹を使用した。之をHodstin投與群80匹と之を投與せざる對照群80匹とに分けた。飼育方法、Hodstinの投與方法、X線照射時期、方法、照射條件は前實驗と同様である。兩群の30日間の生存状態を観察すると同時に照射前1, 3, 6, 7日目及び照射後3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30日目の兩群の肝の脂肪含有量をBloorの方法<sup>9)</sup>にて測定した。個體差を除く爲3匹の二十日鼠よりほぼ同量の肝の一部を取り、之を合したものについて測定した。

### 測定法：

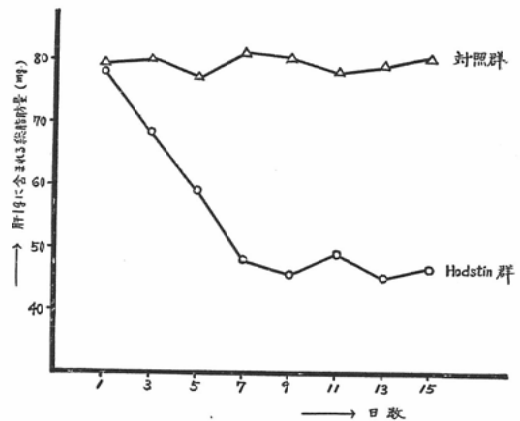
3匹よりほぼ同量の肝の一部を切り取り合して正確に0.5gとする。之を乳鉢で充分に碎磨する。アルコールを加え還流冷却装置の下に脂肪を抽出する。充分抽出後、減壓蒸溜を行つて乾燥させ、それを一定量のエーテルに溶かす。之にNiclouxの試薬を加え脂肪を酸化する。之に1N重クロム酸溶液を加え、加熱、冷却後沃度法によつて滴定する。之より肝1g當りの脂肪量(mg/g)を算出した。

### 實驗成績：

#### (A) Hodstinの肝脂肪量に對する影響

Hodstinが正常動物の肝脂肪に對して如何なる影響を與えるかを檢索した。この爲に先ず正常動物の肝脂肪量の變動を2週間にわたつて測定した。その結果は第3圖の如くで、脂肪量は肝1g當り80mgで殆んど日による變動は見られない。即ち飼料を一定に保てば平均肝脂肪量は殆んど一定と考えてよい。

第3圖 Hodstin投與による肝脂肪量の變化



次に正常動物にHodstinを毎日投與し、常に投與後4時間目に屠殺した動物の肝の脂肪量を測定した。使用量は0.0005mgを1匹の二十日鼠に皮下注射した。その結果は第3圖の如くであつた。即ち第1日目Hodstin投與後4時間目では殆んど對照群と變りない。然し投與後3日目では68mg/g、5日目では58mg/g、7日目では48mg/gと殆

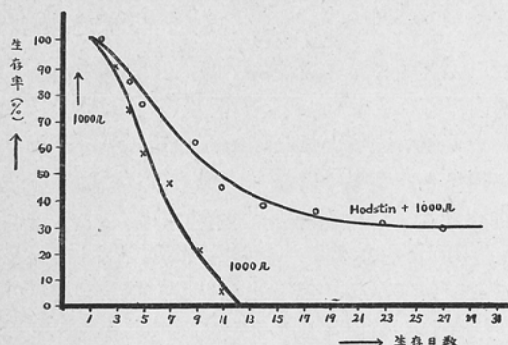
んど直線的に減少の一途をたどるが、それ以後に於いては46~49mg/gの値を保つ。この値は対照群に比し40%の減少である。Hodstin(0.0005mg)を動物に毎日投與する時は7日目迄は肝脂肪量は投與回数を重ねるにつれて減少するが、それ以上投與を繰返してもこの程度の使用量では肝脂肪量は之以下にはならない。

即ちHodstin(0.0005mg)は1回丈の投與では肝脂肪量を變化せしめないが、回数を重ねるにつれて著しく減少するが1週間以後では投與を重ねてもある最低値以下には減少しない。しかしてこの際動物の一般状態は正常のものと殆んど變らない。この肝脂肪量が最低値に達した時期にX線を照射すれば肝脂肪が如何なる態度を示すかを知らんとして次の實驗を行つた。

(B) 照射による影響

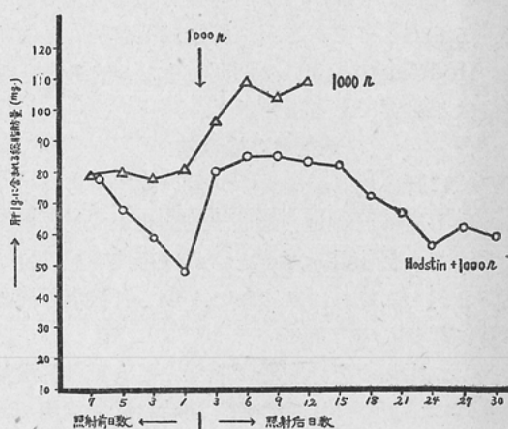
Hodstinを豫め1週間毎日投與した後にX線1000r全身一時照射し、その後の動物の生存状態の觀察と、肝脂肪の測定を行つた。この場合の致死過程は第4圖の如くである。即ち對照群では12日目に全部死亡した。Hodstin投與群では8日目で50%死亡し、永久生存率は29%であつた。前實驗の生存曲線と多少異なるのは幼若なる二十日鼠を使用した爲と思われる<sup>7)</sup>。然しながらHodstinが致死過程を延長する事は確かである。

第4圖



肝脂肪量を見るに(第5圖)、照射前では前實驗同様對照群では80mg/gで1週間殆んど不變であるに、Hodstin投與群では直線的に減少し、1週

第5圖 Hodstin 連日投與中照射した場合の肝脂肪量の變化



間目では47mg/gという著しい減少を示している。之にX線を照射する時は、對照群では著しい脂肪量の増加を來した。照射後時間と共に脂肪量は増加し、6日目頃までは殆んど直線的に増加した。6日目に於いては110mg/gで正常値に比し40%の増加である。その後は12日目までは殆んど110mg/gの前後を僅かに變動するにすぎなかつた。この實驗に於いては12日で動物は全部死亡したのでそれ以後の測定は出来なかつた。

Hodstin投與群では照射後3日で80mg/gで照射前の47mg/gに比し40%の増加であるが絶対値は正常動物の脂肪含有量の程度である。即ちHodstinによつて減少していた脂肪量がX線照射によつて急激に増加はするが正常値を越えない。しかも照射後15日目までは大體80mg/gの正常値を示していた。更にHodstin投與を重ねる時は再び肝脂肪量は減少し50~60mg/gの間を變動して経過する。

即ちX線はHodstinによつて減少した肝脂肪量を正常値迄引上げるが、それ以上の増加を來さない。照射後2週間以後で正常値以下に減少し始める。

1000rのX線照射は二十日鼠の肝脂肪量を増加せしめるが、之にHodstinを投與する時はその増加を阻止する。この作用は本實驗に使用した量では15日以後ではHodstin固有の作用によつて正常

脂肪量以下に減少する。換言すれば、この程度のX線の肝脂肪増加作用は照射後2週間位迄持続しているという事である。又肝脂肪消長から見る時は、Hodstinの投與は2週間位まで充分でそれ以後は不必要である事を示す。

#### 總括並びに考按

一般に肝は放射線感受性が低い臓器とされている。然し之は肝細胞の形態學的變化から見た場合であつて、肝機能を指標とすれば可成り感受性が高いと云わなければならない。即ち肝機能障害は容易に起るものである。

然して動物の全身照射に際して見られる肝機能の障害は、肝への直接作用と同時に間接作用が當然考えられる。しかもその何れの作用が主役を演ずる等とは斷じえない。しかしながら臨床的に放射線宿醉等の全身反應は肝を含む上腹部を照射した時に特に強く現われる事から見て、この際肝への直接作用も可成り大きな役割をなすと考えられる。

又放射線に限らず肝に脂肪變性を來す原因は肝自體の疾患によつても起るが、他の臓器組織の疾患の場合(腎疾患、血液病等)にも高度に出現するものである。従つて全身照射に際して出現する肝の脂肪變性は肝への直接作用のみとは云い得ない。特に我々の實驗に於ける如く、致死量以上の大線量を照射する場合には全身反應も可成り高度のものであろう。之は照射後の動物の一般状態から見ても全身反應は可成り強い事は確かである。

然し乍ら動物體の肝臓部を放射線から遮蔽して全身照射する時は動物の致死過程が延長するという實驗がある。之等は肝への直接作用が可成り大きな役割をなす事を物語るものである。とに角全身照射に際しては直接作用と間接作用の兩者によつて肝脂肪變性が高度に現われ、又照射後生きのびているものに於いては長期に亘つて脂肪變性が存在するのである(實驗1, A)。之がHodstinを投與する事により脂肪變性は著しく軽度となり、しかもその持続期間は極めて短縮される。即ち速かに脂肪變性は消失するのである。

組織學的實驗と併行して行つた化學的實驗から

も確かにX線によつて増加した脂肪量がHodstinによつて正常値まで引下げられる事を知つて、組織學的實驗を裏付け得たものである。とに角Hodstinの適當量の連続投與はX線による肝脂肪蓄積を低下、正常化するものである。病理學的に云えばHodstinはX線によつて發生する肝脂肪變性を軽減せしめる作用を有するものと云える。しかしして脂肪變性の高度に出現する時期が又動物の斃死するものゝ多い時期と一致する。従つて脂肪變性の軽減が放射線致死から救う一助となつているものと考えられる。

尙Hodstinは前報にのべた如く適當量を投與する事によりX線によつて亂されるAcetylcholin代謝を正常化する事が出来る。この事實はHodstinがX線致死過程を延長する所以の一つとして見逃し得ない。又Hodstinは全身照射に際して起る血液像の變化を軽減する作用がある<sup>10)11)</sup>。之等の事が相俟つてX線致死過程を延長させるものと云えよう。

とに角HodstinがX線致死過程を延長せしめる事は確かである。その作用機序に就いては我々の實驗から次の4つの事があげられる。

(1) X線によつて亢進せる肝Cholinesteraseの活性度を正常化する事。

(2) X線によつて惹起せる肝脂肪變性を抑制する事。

(3) X線による肝脂肪量の増加を抑制正常化する事。

(4) X線による血液像の變化の回復を促進する事。

然し乍ら之等の事だけでX線致死から動物を救い得るという事ではない。我々の實驗に於いて肝脂肪量は3日目で既に正常値に回復している。又肝Cholinesterase活性度も照射後6日で正常値に近づいている。若し之等の事で動物を放射線死から免れしめ得るとするなれば、動物は6日以後に於いて斃死するものがない筈である。然るに實驗事實は之と異なり照射後6日以後に於いても死亡するものがある。この事實は放射線死を來す直接の原因は以上にあげた幾つかの事の他に尙之に

關する因子がある事を物語るものである。従つて放射線死から免れる爲には之等の因子以外のものを見出し、その除去を試みなければならないであらう。

Hodstin を使つての實驗から放射線致死過程を延長せしめるには、肝の機能的障取を除く事が可成り重要な役割をなす事を明らかにしたものと考える。

### 結 論

(1) Hodstin はX線全身照射による肝脂肪變性の出現に對し抑制的に作用する。

(2) 正常動物に Hodstin を連続投與する時は、その肝脂肪含有量を減少せしめる。

(3) 豫め適當量 (0.0005mg/二十日鼠) の Hodstin を連日 (7日) 投與後 X線全身照射する時は、肝脂肪含有量は増加するがその値は正常値を越えない。

(4) X線致死過程を延長する目的には、Hodstin の適當量を照射數日前より連日投與することがより効果的である。又照射後2週間以上の連用

は無益であるのみならず、有害の恐れなしとしない。

(摺筆するに當り御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた札幌醫大生化學教室大野公吉教授並びに當大學第二病理學教室安保壽教授に深甚なる謝意を捧ぐ。又實驗装置につき種々御便利を圖られた札幌醫大生化學教室理學士下條貞君に對し心から感謝する。

尙本論文要旨は昭和27年8月23日新潟市に於ける日本放射線醫學會第8回東北北海道新潟地方會に於いて發表した。)

### 文 獻

- 1) 若林, 保市, 櫻井: 日醫放誌, 12卷9號, 37頁, (昭27).
- 2) 藤田: 日醫放誌, 13卷に掲載豫定.
- 3) Ellinger: Radiology, 50, 234, (1948).
- 4) Bacq & Herve: B.J.R., XXIV, 617 (1951).
- 5) 稻田: 日醫放誌, 11卷59頁 (昭26).
- 6) 古賀, 貝山: 昭和27年度第3回治療班研究報告 (於東京).
- 7) Abram: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 76, 729 (1951).
- 8) Bloom: Histopathology of Irradiation, (1948).
- 9) Bloor: J.B.C.H., 82, 273 (1929).
- 10) 小坂: 北海道醫誌, 25卷, 11號, 1頁 (昭25).
- 11) 保市, 櫻井: 北海道醫誌に掲載豫定.