



Title	X線の生體致死作用に對するCystein, Paniltin (cystin, Na thiosulphate 製剤)の效果と其の組織像
Author(s)	多田, 勝彦
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1957, 17(6), p. 672-681
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/15180
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

X線の生體致死作用に對する Cystein, Paniltin (cystin, Na thiosulphate 製剤) の效果と其の組織像

(此の研究は文部省科学研究費によつたのでありこゝに深甚の敬意を表する。樋口助弘)

東京慈恵会医科大学放射線医学教室 (指導 樋口助弘教授)

多 田 勝 彦

(昭和31年12月24日受付)

内容目次

第1章 緒 言

第2章 死亡率の比較

(I) 実験材料, 方法

(II) 薬剤投与方法

(III) 検査内容

(IV) 照射条件

(V) 実験成績

小 括

第3章 X線とこれ等薬剤との投与による末梢白血球数の算定並びに病理組織学的検索

第1節 末梢白血球数の比較

(I) 実験材料, 方法

(II) 薬剤投与方法

(III) 照射条件

(IV) 検査内容

(V) 実験結果

第2節 病理組織学的検索

(I) 骨 髓

(II) 脾 臟

(III) 肝 臟

(IV) 小 腸

(V) 腸間膜淋巴腺

(VI) 副腎重量の測定

小 括

第4章 Paniltin 大量投与時の白鼠の体重並びに病理組織学的研究

(I) 実験方法

(II) 薬剤投与方法

(III) 検査項目

(IV) 実験結果小括

第5章 総括, 考按

第6章 結論, 文献

第1章 緒 言

放射線障害阻止剤の研究はすでに内外に於いて各種薬剤に就いてなされている。即ち, Cystein, Glutation, Cysteamin, Tryptamin Thiourea 等の所謂照射前投與により始めて著効ある薬剤。又Streptomycin, Penicillin等の抗生素質剤の研究。又最近は樋口等による Adrenochrom AC-17, Vitamin B₁₂, Cobaltchlorophyllin Methionin 製剤の研究等枚挙に暇がない。又此等薬剤による障害阻止効果を、病理組織學的に検索した報告は天野によりなされているが、私は最近放射線障害阻止物質として本邦でよく使用されている Paniltin をとりあげ、これと Cystein との生体抗致死作用とその組織像に就て検索して聊か得るところがあつたので茲に報告する。

第2章 死亡率の比較

(I) 実験材料, 並に方法

実験動物は体重 100~150瓦前後の雄性白鼠64匹を16匹あて4群に分ち、此れを対照群, Cystein 群, Paniltin 照射前投與群, Paniltin 照射前後投與群として實験に供した。而して 600r 全身1回照射し、30日後の死亡率を測定した。

(II) 薬剤投與方法

Cystein は和光製薬のものを使い、使用の都度重曹水で溶解し、pH 6.6~6.8とした。

而して1匹あたり100mgあて照射5分前白鼠の腹腔内に注入した。

Paniltinは千寿製薬の強力Paniltin3号を用いた、強力Paniltin5ccの主成分は、Cystin100mg, Na Thiosulphate 500mgである。

Paniltin照射前投與群には此の際の強力Paniltin3号を照射5分前に1匹あたり0.5ccあて白鼠の腹腔内に注入した。即ち1匹ありCystin10mg, Na Thiosulphate 50mgの割合で注入した。照射前後投與方法としては、照射5分前同量を腹腔内注入し、以後照射後1週間連續同量を腹腔内に注入した。

(Ⅲ) 検査内容

4群とも30日間の死亡率を測定、又体重をも比較した。

(Ⅳ) 照射條件

管電圧 100kVp, 管電流10mA

濾過板 0.5 Cu + 0.5 Al

F.H.D. 30cm

線量率 48 r/min

全身1回 600r 照射

(V) 実験結果 (表1)に示す如く。

30日後の死亡率は対照群100%, Paniltin前注射群94%, Paniltin前後注射群81%, Cystein群13%であった。体重の測定は、主として照射後5日目、これを各群、7匹あて1番元氣なものを選び測定するに、(表2)に示す如くである。即ちCystein群の体重の減少率が最も軽度、Paniltin前注射群及び前後注射群が僅かに対照群より体重減少率軽度であった。

小括

即ちCystein群は87%の生存率を示した事は内外の実験成績に一致する。本教室天野は体重15~25gのマウスを用い、600r全身1回照射前、15分前に皮下に鹽酸Cystein15mgを皮下注射し80%の生存率を得ているが、私の実験では照射5分前腹腔内投與で、これを上廻る結果を得ていることはPattの実験とよく一致している。更にPaniltin注射群では30日後の死亡率曲線を見るに、死亡の最大の山が対照群が1週間前後である

表1 死亡率の比較

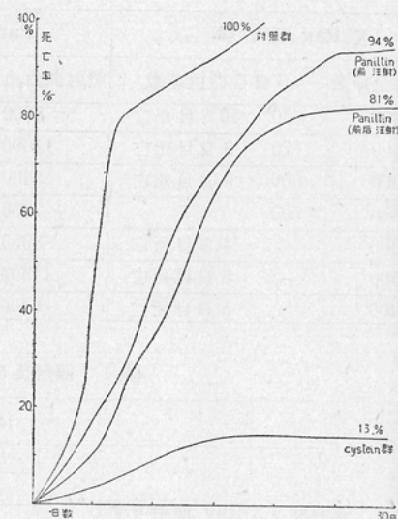
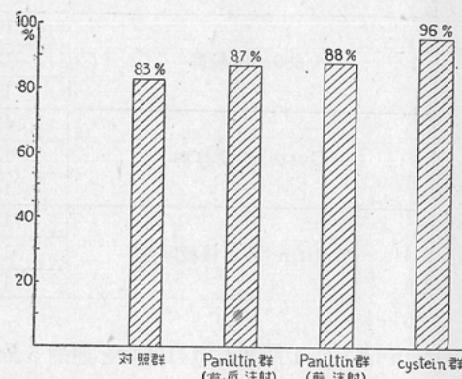


表2 体重の変化
X Ray 600 r 5日目平均



に反し、Paniltin注射群では12日前後になつて居り、Paniltinの延命効果が認められる。

第3章 X線とこれ等薬剤との投與による末梢白血球数の算定、並びに病理組織學的検索

第I節 X線とこれ等薬剤との投與による末梢白血球数の算定

(I) 實驗材料、方法

固形飼料にて一定期間よく飼い馴らした白鼠、20匹を1群とし、Cystein前注射群、Paniltin前後注射群、対照群の3群とし、その中7匹あてを白血球算定に用いた。

(II) 薬剤投與方法

表3 白血球数の比較

X Ray 600r 群		Paniltin 前, 後投与群		Cystein 群	
照射前白血球数	5日目白血球数	照射前白血球数	5日目白血球数	照射前白血球数	5日目白血球数
7800	600 10日目死亡	8000	600 10日目死亡	9300	1500
11600	770 9日目死亡	11000	1200	5300	2000
8000	600 9日目死亡	5400	1000 10日目死亡	6700	1800
5400	600	7800	1300	8000	950
9200	4日目死亡	8050	1340	9900	1700
12000	5日目死亡	11500	5日目死亡	12000	2500 9日目死亡
8400	5日目死亡	6400	4日目死亡	9600	1000

表4 照射後5日目の脾臓, 副腎重量の比較

	体 重		脾臓重量	副腎重量 (両側)
対照群 (X-Ray 照射せず)	112 g		420mg	27mg
	120 g		466mg	26mg
	110 g		495mg	23mg
	100 g		633mg	25mg
600r 照射群	照射前 ↓	照射後 ↓		
	116 g	95 g	68mg	30mg
	130 g	110 g	126mg	34mg
	118 g	95 g	158mg	31mg
Cystein 投与群	125 g	120 g	306mg	28mg
	135 g	130 g	208mg	29mg
	115 g	110 g	269mg	30mg
Paniltin 前, 後投与群	115 g	100 g	117mg	30mg
	114 g	95 g	171mg	27mg
	112 g	95 g	367mg	36mg

Cystein は1回1頭あたり 100mgを照射5分前腹腔注入。Paniltin 投与方法は今回は、前後投与方法によつた。即ち強力 Paniltin 3號 0.5cc (Cystin 10mg, Na Thiosulphate 50mg) を照射5分前腹腔内注入し、照射後1週間連續同量を腹腔内注入した。

(III) 照射條件

全身1回 600r 照射

管電圧 100kVp, 管電流10mA

濾過板 0.5Cu + 0.5Al, F.H.D. 30cm

線量率 48r/m

(IV) 検査内容

600r 全身1回照射し、5日目の白血球數を主として算定し、死亡したものは除外した。

(V) 實驗結果

(表3)に示す如く、対照群に較べ、Cystein 群、Paniltin 前後投与群は白血球數の減り方が少いことが判明した。

第II節 病理組織學的検索

實驗材料、方法、藥剤投與方法、照射條件等は末梢白血球の算定時と全く同様である。即ち 600r 全身1回照射した白鼠を5日目、10日目に於いて夫々3~5頭を断頭して屠殺し、法の如くフォルマリン固定をし、ヘマトキシリソ・エオジン染色を行つた。

病理組織學的検索は主として、骨髓、脾臓、肝臓、腸管、淋巴腺(腸間膜)に就いて行い、且つ副腎の重量を測定比較した。

実験結果

(I) 骨 髓

対照群……極めて高度の脂肪髄で、骨髓細胞數はほとんど消失している。更に10日目に及ぶと此の變化は一層高度になつた。

Paniltin 前後投與群

対照群に較べて骨髓細胞數は多數残存、しかし脂肪細胞も可成り多量である。比較的多くのMegakaryocytens を認める。更に10日目に及ぶと以上の像は5日目より高度である。

Cystein 群

變化は比較的軽度で、種々の骨髓芽細胞の發現多く、Megakaryocytens も少量認め得る。血量も中等量である。更に變化が10日目に及ぶと回復能は一層亢まる、充血や、強いが骨髓細胞成分等は正常の像に近い。

(II) 脾 臟

(イ) 重 量 脾臓の萎縮は急性放射線障害の病因として、Benett, Dawdy は全身一時照射の場合、30日以内に必發すると述べている。私は 600r 全身1回照射後の脾臓萎縮の状態を Cystein 投與群、Paniltin 投與群、対照群の間で比較した。5日目に於いて其の重量を測定し、夫々比較するに表(4)に示す如くである。

即ち 600r 照射の対照群に較べ、Cystein 群は脾臓萎縮の状態が軽度である。

(ロ) 病理組織像

対照群

5日目に於いては淋巴濾胞の數の減少、白髓、赤髓との境界不明瞭で、且つ充血強く、一部に出血を認める例もあつた。

且つ Haemosidelin 顆粒の發現多く、10日目に至れば更に以上の變化は一般に高度となつた。

Paniltin 群

白髓、赤髓との境界は比較的明瞭であり、血液はほゞ中等量となり、Haemosidelin 顆粒の發現は対照群に較べて少い。以上の變化は5日目より10日目に於いて高度である。

Cystein 群

5日目に於いては Haemosidelin 顆粒の發現

があるが、白髓、赤髓との境界は比較的明瞭である。しかし充血が認められる。10日目には以上の變化は軽度になり完全回復の状態に近づいている。

(III) 肝 臟

対照群

肝細胞索の輕度萎縮、核の大小不勻割合軽度、原形質は淡紫色に染り、且つクッペル氏細胞の膨化があり、又極小量の脂肪顆粒の發現が認めうる。然して10日目に於いても其の像は猶殘存する。

Paniltin 群

5日目に於いては脂肪顆粒は認められないが、肝細胞索の配列や、不正にして、中心静脈の静止は軽度、一般に対照群に比し變化軽度である。10日目に於いても其の構造は大体5日目と類似している。

Cystein 群

5日目に於いては肝細胞の輕度濁濁腫脹ある外、正常構造との間に著變を認めない。10日目に於いては肝細胞の濁濁腫脹もなくほゞ正常状態にもどつている。

(IV) 腸管の變化

対照群

小腸粘膜上皮は一般に萎縮状となり、隱窩が淺くなつて、固有層の毛細血管は減少し、好酸球を含む小圓形細胞の浸潤がやゝ強い。照射後10日目ではほゞ正常構造を示す。

Paniltin 群、Cystein 群ほゞ正常構造である。

(V) 腸間膜淋巴腺

対照群、Paniltin 群、Cystein 群共に5日目に於いて、芽中心の萎縮が認められる外、兩者の間に特に著明の差がない。

(VI) 副腎重量の測定

5日目の副腎重量を測定比較すると、表(4)に示す如くである。即ち 600r 照射では、照射しない対照群に較べて副腎重量が増加し、Cystein, Paniltin 投與群と 600r 照射群との間に重量の相異は認められない。

小 括

白鼠の白血球算定に主として5日目を選んだのは、本実験のX線量600rがLD₁₀₀の量であり、対照群が9日目以後ほとんど死亡し経日的变化を見られなかつたので、5日目に於いて各群の白血球数を比較することにした。この結果ではCystein群の白血球減少度が最も少い。Paniltin群では対照群に較べ、僅かに減少度が少い。更に各種病理組織学的検索では、Cystein群が骨髓、肝臓、脾臓共に他群に比べ変化軽度であつた。

第4章

Paniltin大量投與時の白鼠の体重、並に病理組織学的研究。

私はPaniltinが死亡率、白血球数、病理組織学的検索に於いてX線障害を軽減することを知つた。しかし本実験に使つたPaniltinの量、即ち強力Paniltin3號0.5cc(Cystin10mg, Na Thiosulphate50mg)の量を持続的に生体に用いた場合如何なる病理組織学的変化を及ぼすかを知らんとして次の実験を行つた。

(I) 実験方法

体重140～190gの雄性白鼠を用い、対照群3匹、Paniltin投與群4匹とした。

(II) 薬剤投與方法

Paniltinは強力Paniltin3號0.5cc(即ちCystin10mg, Na Thiosulphate50mgの割合)を連日2週間白鼠の腹腔内に注入した。注射終了の翌日に於いて断頭して屠殺、実験に供した。

(III) 検査項目

経日的に体重、及び病理組織学的検索を施した。病理標本は法の如く、ホルマリン固定、ヘマトキシリン・エオジン染色をして、骨髓、肝臓、腎臓、脾臓、臍丸、腸管に就いて其の変化を見た。

(IV) 実験結果

体重は表(5)に示す通りである。即ち体重に於いては対照群と認めべき差がない。

病理組織学的には骨髓、肝臓、腎臓、脾臓、臍丸、腸管には特別の変化を認めない。

小 括

以上のPaniltinの持続投與では生体にほとん

ど無害なることがわかつた。木下はCystein單獨投與は實質性臓器に退行性變化を生ずると言ひ、H.B.LewisはCystinに就き2.8kgの家兎に2gmのCystineを與えたが腎臓に變化を認めないと述べている。私の実験に使つた量では實質性臓器になんら障害は認められなかつた。

第5章 総括及び考按

X線障害阻止剤として、Cystein、Paniltinをとりあげ、そのX線障害阻止効果を特に病理組織学的方面より考按するに、兩者共に致死量X線600r全身1回照射白鼠の諸臓器の障害を軽減することを知つた。Paniltinは特に其の構成成分として、Na Thiosulphate、Cystinを含有する。Na Thiosulphateは平出、堀江等によりその致死量X線に對する生体抗致死作用が認められている。又P³²障害白鼠の血液障害をNa Thiosulphateは軽減すると言つてゐる。

一方此れにCystinは菊地によれば家兎の骨髓に直接に作用し、末梢白血球数を増加せしむると言つて居る。又多くの追試者もこれと同様の結果を得ている。即ちNa Thiosulphate、Cystinの兩者を含んだpaniltinは一層生体の造血臓器に有効に働くものと考えられる。平木によればPaniltinは骨髓培養で顆粒白血球減少症に極めて有効であると述べ、一方X線障害の末梢血液成分の減少に入江、松浦等も極めて有効であると言つてゐる。

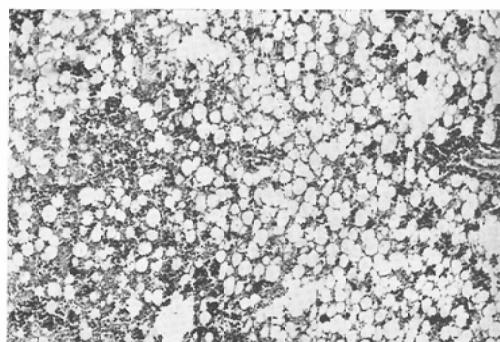
茲に私はPaniltinをX線障害軽減物質としてとりあげ、Cysteinと比較実験した結果を總括すれば以下の如くである。

(1) 死亡率 Cysteinの防禦率を標準として、Paniltinの其れと比較すると、Paniltinは前投與群、30日後の死亡率では大差を認めない。

Paniltin前後投與群で幾分死亡率の減少が認められた程度である。又対照群では照射後、3～7日で死亡するものが多かつた。

(2) 体重、脾臓重量 対照群に較べCystein群は明らかに、体重の減少を阻止する。Paniltin群は之れよりも軽度であるが同様の作用があつた。又脾臓の重量に就いては、脾臓の萎縮の程度

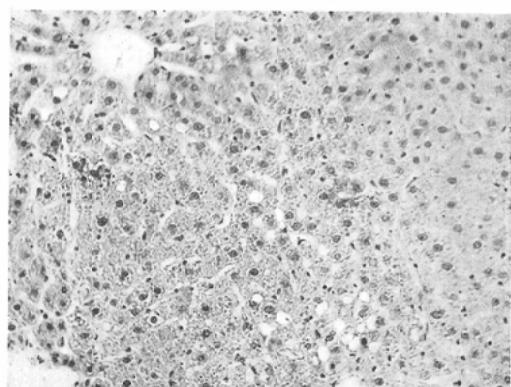
〔10日目の骨髓〕



対照群（中拡大）

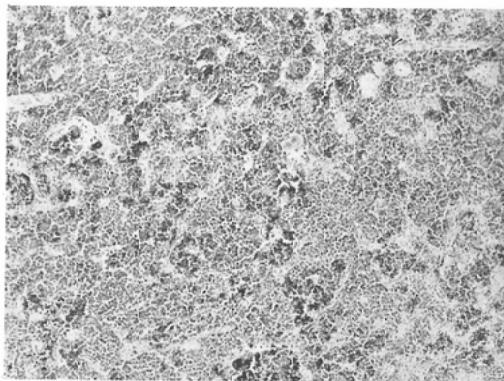
高度の脂肪臓、骨髓細胞数の減少著明

〔10日目の肝臓〕



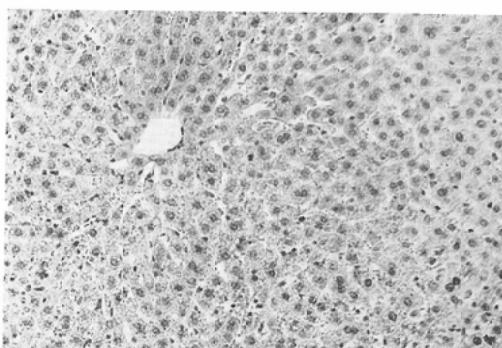
対照群（中拡大）

脂肪顆粒の発現、細胞索の軽度萎縮、細胞の配列の不規則



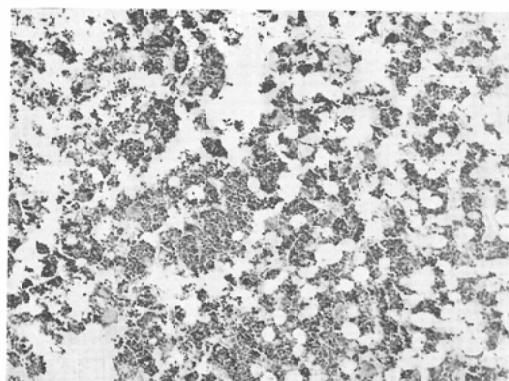
Cystein 群（中拡大）

骨髓細胞豊富、メガカリオチーテンを認む



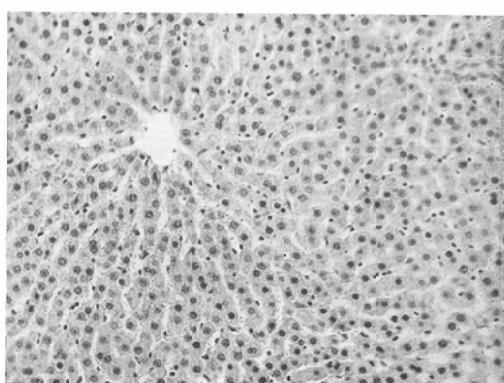
Cystein 群（中拡大）

ほど正常像



Paniltin 群（中拡大）

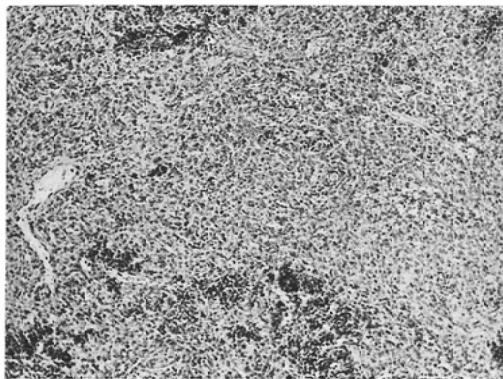
骨髓細胞割合に豊富 対照群より変化軽度



Paniltin 群（中拡大）

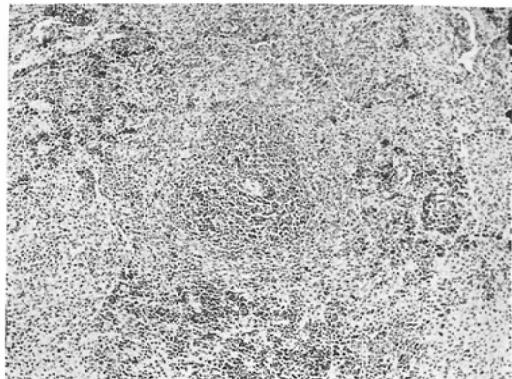
細胞の軽度の萎縮を認むるのみ

〔10日目の脾臓〕



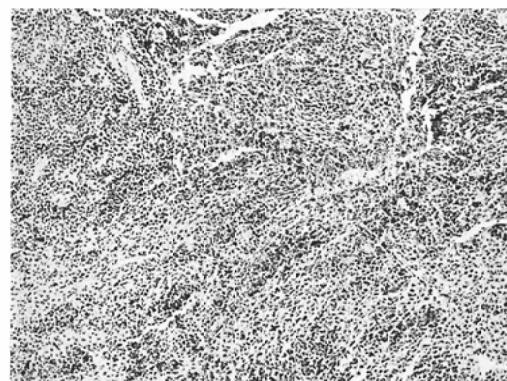
対照群（弱拡大）

ヘモジデリン顆粒の発現強し
白髓、赤髓の境界不明瞭 出血強し



Cystein 群（弱拡大）

ヘモジデリン顆粒の発現弱
白髓、赤髓の境界明瞭



Paniltin 群（弱拡大）

ヘモジデリン顆粒発現中等量 出血中等度

〔10日目の中腸〕



対照群（中拡大）

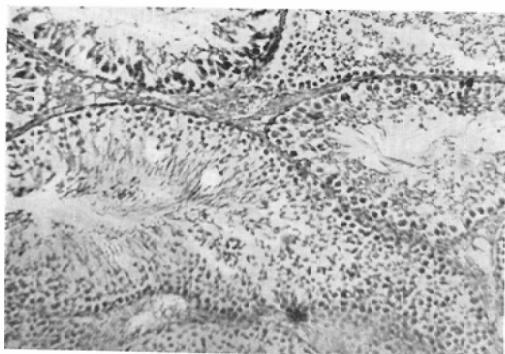
粘膜固有層の細胞浸潤が見られる



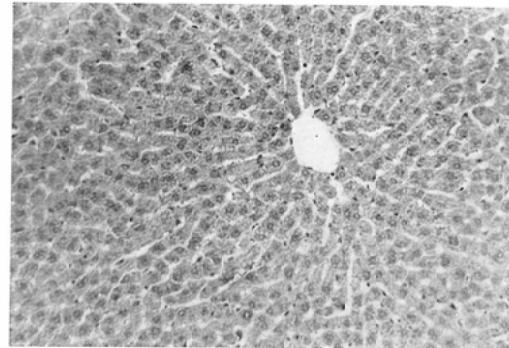
Cystein 群（中拡大）

略々正常像

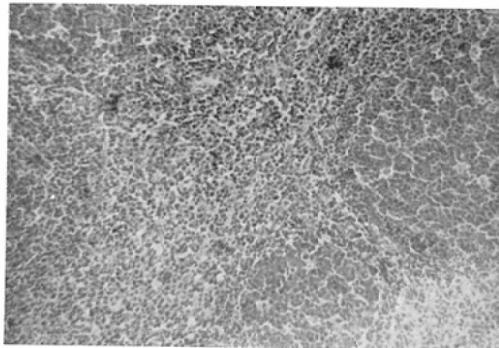
〔Paniltin 単独大量投与群〕



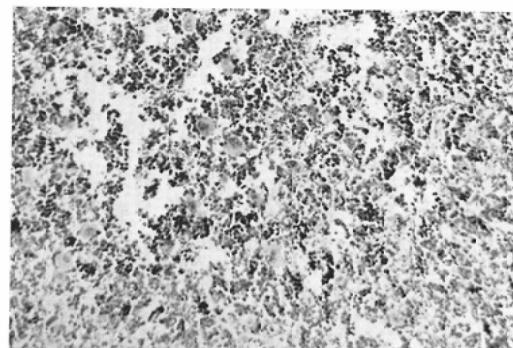
睾丸（中拡大） 略々正常像



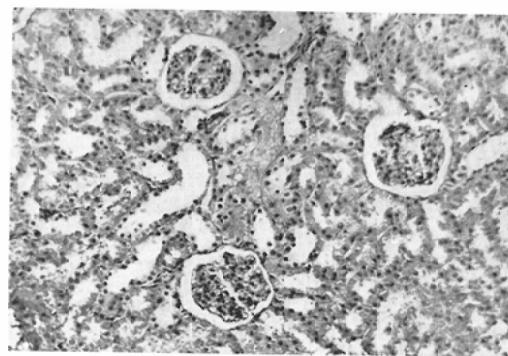
肝臓（中拡大） 正常像



脾臓（中拡大） 略々正常



骨髓（中拡大） 略々正常像



腎臓（中拡大） 略々正常像

表5 Paniltin 単独投与群体重の変化

対照群	1日	3日	7日	9日	11日	14日
No. 1	194 g	205 g	235 g	235 g	237 g	240 g
No. 2	145 g	158 g	190 g	180 g	200 g	210 g
No. 3	162 g	170 g	190 g	185 g	200 g	210 g
Paniltin群						
No. 1	149 g	150 g	165 g	170 g	180 g	194 g
No. 2	168 g	185 g	200 g	190 g	205 g	212 g
No. 3	160 g	175 g	187 g	190 g	200 g	212 g
No. 4	197 g	205 g	230 g	237 g	240 g	249 g

は、照射線量に比例すると言われ、五味の実験でも 100r, 300r, 600r, 800r の各線量を白鼠に照射し、100r, 800r の間では脾臓の萎縮程度に有意の差を認め、線量に比例して縮小することが考えられると言つてゐるが、私の実験でも 600r 照射の場合は明らかに対照と比べ脾臓萎縮度が強かつた。然るに Cystein 群の場合は 600r 照射群の場合より萎縮の度合が軽度であつた事は天野の報告と一致する。

(3) 副腎の重量に就いては、私の実験では X 線 600r 照射群は非照射群に較べ、其の重量が増加している。此の事實は、平出、中島等の実験とよく一致する所であり、X 線が生体にとつて 1 つの Stress として作用することが考えられる。一方 Cystein, Paniltin 投與群でも副腎の重量は非照射群より増加して居り、副腎重量の面からしては単独照射群、Cystein 群、Paniltin 群との間に有意の差は見られない。

(4) 白血球數は主として 5 日目に於いて比較した。10 日目以後生存せる對照動物が 1 匹であるに反し、Cystein 群、Paniltin 群とも數匹生存せる事實より見て、兩者の防禦効果あることが判明する。

(5) 病理組織學的變化に就いて

骨髓、肝臓、脾臓共に Cystein 群の防禦効果顯著で、照射 10 日目に於いてすでに充分なる回復過程に入つてゐることは天野の実験に一致する。Paniltin 群でも、對照群と較べ、障害程度が少いが、此の量では Cystein 群に劣る。特に脾臓に就いては重量の減少のみならず、脾材、

白、赤髓の境界が對照群に於いては全く、不明瞭であるのに反し、Cystein 群に於いては明瞭であり、Paniltin 群においては Cystein 群に較べ効果は劣るが Haemosidelin 顆粒の發現が對照群より輕度、且つ充出血も少い。更に肝臓に及す變化に就いては、Bloom は半致死量 X 線量では肝臓の形態學的變化を認めないと言つて居り、Bacq も同様の意見であるが、天野は 600r で肝細胞の空泡變性、肝細胞索の亂れを實證した。又樋口等も 450r 照射で肝細胞索の萎縮、脂肪顆粒の發現を認めて居り、私の実験でも 600r 照射で同様の結果である。

然るに Cystein 群では略々正常である。又、Paniltin 群では 10 日目に於いて輕度の細胞の萎縮を認めるが、對照群より見れば變化輕度である。

腸管に就いては 5 日目、10 日目共に對照群では粘膜固有層に細胞浸潤を認めるが Cystein 群、Paniltin 群ではかゝる變化がなかつた。

Bloom は 600r 照射の粘膜上皮核の變化は照射後數時間より 2 ~ 3 日迄と言つて居り、私の実験では腸粘膜上皮を検索したのは 5 日目、10 日目であり、すでに修復過程に入つてゐたためと思われる。

第6章 結論

(1) 雄性白鼠に 600r 全身 1 回照射した場合、對照群は死亡率 100%, Cystein 群 13%, Paniltin 前注射群 94%, Paniltin 前後注射群 81% である。然し Paniltin 注射群では死亡日數の延長が認められた。

(2) 体重の減少、脾臓重量の減少、共に Cystein 群、Paniltin 群は対照群より軽度であつた。

(3) 白血球数の減少度は Cystein 群、Paniltin 群共に対照群より軽度であつた。

(4) 病理組織学的変化は骨髄、肝臓、脾臓、腸管共に Cystein 群、Paniltin 群は対照群より変化軽度であつた。特に Cystein 群の防禦効果が最も著明である。

(5) Paniltin (Cystin, Na Thiosulphate 製剤) は可成り大量まで使用可能である。

(終りにのぞみ終始御懇切なる御指導を賜りたる恩師樋口助弘教授に深大なる謝意を表します。又病理組織学的研究に種々御教示を頂いた病理学教室講師奥山俊夫博士に感謝の意を表します)

文 獻

- 1) Andrew H. Dowdy and Leslie. R. Benett: Response to Total Irradiation Am. J. Roentgenol., Rad. therapy & Nuclear Med. 73, 1953. —
- 2) H. Langendorff, A. Catsch: Strahlentherapie

- 536, Bd101, H, 4, 1956. —3) H. Langendorff: Strahlentherapie Bd. 99, 1956, 567. —4) H. Langendorff: Strahlentherapie Bd. 98, 1955, S. 245. —5) H. Langendorff: Strahlentherapie Bd. 93, 1954, S. 281. —6) H. Langendorff: Strahlentherapie Bd. 85, 1951, S. 391. —7) Patt, H. M., D. E. Smith, E.B. Tyree, and Straube: Proc. Soc. Exp. Biol, Med. 73, 1950 ; 18. —8) H. B. Lewis, The effect of repeated administration of Small amounts of cystine: j. Biol. chem. 65, 1925. —9) A. C. Curts, L. H. Newburger, F. H. Thomas: Arch. internal med. 39, 1927. —10) William Bloom: Histopathology of Irradiation from external and internal Sources —11) Bacq. & Herve: B.J.R. XXIV. 617(1951). 12—) 五味: 日医放, 15, 17. —13) 原: 日医放, 14, 2. —14) 樋口, 深草, 多田: 日医放, 16, 12, —15) 平出: SH の進歩. —16) 平出: 生体の科学, 7巻5号. —17) 中島: 日医放, 13, 8. —18) 北野: 大阪医学会雑誌, 26, 昭和2. —19) 村田清: 日本内科学会8回近畿地方会. —20) 入江日本臨床, 12巻, 9号. —21) 平木: 岡山医誌, 67巻, 2号. —22) 原, 斎藤: 日医放誌, 14巻, 2号.

Modification of lethal effect of X-ray and its histological studies with Cysteine, and Paniltin (Cystin, Na thiosulfate preparation)

By

Katsuhiko Tada

Department of Radiology, Tokyo Jikeikai Medical School
(Director: Prof S. Higuchi)

1) A single 600r was irradiated totally on various groups of rats. From this procedure the following items were noted from the stand-point of death rate. The control 100%, cystein group 13%, Paniltin before injection 94%, and Paniltin before and after was 81%. With the paniltin injected groups, there was a prolongation of number of days pertaining to death.

2) Body weight and the weight of spleen decreased, but the cystein and paniltin groups were not as severe as these of the control.

3) The same as above could be said on the white blood counts.

4) Histopathological changes of bone marrow, liver, spleen and intestines were very slight with the cystein and paniltin groups. Cystein showed a very effective protective phenomena.