



Title	正常及び癌組織に対するX線の作用に及ぼす二種の薬剤の影響に就いての実験的研究
Author(s)	吉原, 英利
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1963, 23(1), p. 1-34
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16539
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

正常及び癌組織に対する X 線の作用に及ぼす 二種の薬剤の影響に就いての実験的研究

九州大学医学部放射線医学教室

吉原英利

(昭和38年2月9日受付)

Experimental study about the Protective Effects of AET, ACT,
AC-17 and V.K₃ against X-irradiation

By

Hidetosi Yosihara

Department of Radiology (Director: Prof. Dr. Hideo Iride), Faculty
of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan

The protective and restorative effects of S-2-Aminoethylisothiuroneum Br. HBr(AET), dl-trans-2-Aminocyclohexanthiol. HCl(ACT), Sodum-1-methyl-2,3,5,6-tetrahydro-5-semicarbazido 6-oxoindol-3-sulfofate (AC-17), and 2-Methyl-1.4 naphthoquinone-sodium bisulfite (V.K₃) against x-irradiation in mice on bone marrow, spleen, testis, liver, small intestine, and the influence of these agents on Ehrlich subcutaneous tumors were studied.

1) In bone marrow, spleen, testis, and small intestine, the initial damage induced by X-irradiation were reduced by administration of AET and ACT and the recovery of these tissues was accelerated by administration of AET and ACT from the initial damage.

2) Administration of AC-17 and V.K₃ showed little effect in reducing the initial damages in bone marrow and spleen, although the recovery of these tissues were inspired slightly. In testis and small intestine, the protective effects of AC-17 and V.K₃ were not remarkable.

3) In mice the damages of the liver produced by 550 r X-irradiation were inconspicuous, although the study of the protective effects of these agents against the liver damage was intended.

4) Observation of growth rate and histological findings of the Ehrlich subcutaneous tumor revealed that the effects of X-irradiation on the tumor were not hindered by administration of AET, ACT, AC-17 and V.K₃.

目次

第1章 緒言	第2節 実験方法
第2章 X線照射を行つた骨髄, 脾, 睾丸, 肝, 小腸 の組織学的変化に及ぼすAET, ACT, AC-17, VK ₃ の影響	第3節 実験成績
第1節 文献的考察	第4節 総括
	第5節 考按
	第3章 エールリッヒ腹水癌皮下腫瘍のX線照射に ぼすAET, ACT, AC-17, VK ₃ の影

響

第1節 文献的考察

第2節 エールリッヒ腹水癌皮下腫瘍発育率に及ぼす影響

第1項 X線一時局所照射(第1実験)

第2項 X線一時局所照射(第2実験)

第3項 X線分割局所照射

第3節 組織学的検索

第4節 総括

第5節 考按

第4章 結論

第1章 緒言

近来放射線障害が世の注目を浴びる様になり、今日に至るまで放射線障害の化学的防護に関する研究も枚挙にいとまがない程である。

放射線障害の化学的防護剤は、照射前に使用する放射線防護剤と、照射後に使用して有効な障害恢復剤とに大別される。この2種の薬剤がマウスの骨髄、脾、辜丸、肝、小腸のX線障害にどの様な影響を与えるかを組織学的に検索し、併せてX線照射を行つたエールリッヒ腹水癌皮下腫瘍に之等の薬剤が如何に作用するかを研究し興味ある知見を得たので報告する。

本実験では放射線防護剤としては s-2-Aminoethylisothiuronium Br HBr (以下 AET と略す) 及び dl-trans-2-aminocyclohexanthiol HCl (以下 ACT と略す) を用い、又障害恢復剤としては 2-Methyl-1.4naphthoquinone-sodium bisulfite (以下 V.K₃ と略す) 及び Sodium-1-methyl-2, 3, 5, 6-tetrahydro-5-semicarbazol-6-oxoindol-3-sulfonate (以下 AC-17 と略す) を使用した。

第2章 X線照射を行つた骨髄、脾、辜丸、肝、小腸の組織学的変化に及ぼす AET, ACT, AC-17 V.K₃ の影響

第1節 文献的考察

I 放射線障害防護剤

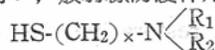
化学的防護剤としては従来、各種ビタミン、或はアミン、アミノ酸等種々の薬品について其の防護効果を試みられてはいるが、最も著明な効果をもつものはSH化合物であろう。

1) AET

SH化合物の放射線防護作用については、1949年 Patt¹⁾ が Cysteine を用いて、マウスに対するX線の致死効果を減弱することを発見して以来数多くの実験成果が発表されている。

Patt に次いで1954年 Bacq^{2,3)71)72)} は Cysteamine (MEA) が Cysteine より更に有効な防護剤であることを発表し、Cystamine, Oxytyramine, Tryptamine 等にも防護効果を認めている。又 Baldini⁴⁾⁵⁾ は Cysteamine の照射前投与が細菌のX線による発育障害に対して防護効果を示し、又乳癌患者の術後照射の際に用いて照射の為の胃腸症状発現を予防するのに有効であつた報告をしている。

Langendorff^{6)7,8,9,10)} は、1954年以来Cysteine, Cysteamine と其の誘導体に関する広範な実験を行い、放射線防護作用を有するSH化合物は、



の基本的な分子構造をもつていて、Xは3より小でなくてはならないし、又R₁ R₂はアルキル置換化合物でなくてはならないと報告している。

1955年になり、新しいSH化合物としてAETの優れた放射線防護作用が Doherty¹¹⁾ 等によつて報告された。彼はマウスを用いてAETを経皮的に投与し、950r照射して28日生存率を検べた。食塩水を注射した対照群が生存率0に対して、AET投与群は70%、MEA投与群は56%の生存率を得た。勝原¹²⁾は追試として、AETをマウス腹腔内に注射し700r全身照射を行い、30日生存率が対照0に対してAET投与群75%を得ている。又彼によれば腹腔内投与は照射30分前が最も有効であつた。岡村¹³⁾もマウスを用いて同様な実験を行いAETの防護効果を認めた。Urso¹⁴⁾等はマウスを用いて、勝原¹²⁾は家兎を用いて、骨髄細胞或は末梢血白血球数に就いてもAETの防護作用を認め、又 Crouch¹⁵⁾等は致死量以上のX線照射を行つた猿を用いて基の生存日数及び末梢血液像よりAETの防護作用を認めている。

AETは以上の様な経皮的投与によつて有効であるばかりでなく、経口投与でも其の防護効果を認められている。Langendorff¹⁰⁾はラッテを用い腹腔内注射と同様経口投与でAETの防護作用

を認め、岡村¹³⁾も成犬を用いAETを経口投与して脾部局所照射を行い、組織学的検索及び末梢血液算定より、AETに防護効果がある事を報告している。

併し今田¹⁶⁾は³²Pを200 μ C/kg投与した家兎にAETをLD₅₀の $\frac{1}{5}$ 量³²P投与前日より7日間皮下注射し末梢血赤血球及び白血球数算定して、AETの放射線防護効果は著明でなかつたと報告している。

AETの作用機転に就いては諸家の研究が進められてはいるが、未だ完全には解明されていない。Shapira, Doherty^{84),85),86)}によればAETは水溶液中ではMercaptoethylguanidine HBr (MEG)及び2-Aminothiazoline (2AT)に分解され、MEGは更にGuanidinoethyl disulfide (GED)となる。このMEGが防護作用を現す主な物質であり、2ATは毒性が強く防護作用も弱いので、AETの溶液は2AT生成を防ぐ為にpH7に中和せねばならぬと言っている。

Barron等¹⁷⁾は細胞に存在するSH基即ち隣グリセロールアルデヒド脱水素酸素等のSH酸素の活性は100r~500r程度のX線により阻害されるが、之はSH基がS-S基となり生活維持に必要なSH酸素が不活性化される為であると言っている。このSH酸素の不活化に対してAETのSH基が代替して防護効果を生ずると考えられるのであるが、その機序は簡単でなく、其後Dickens等¹⁸⁾¹⁹⁾の努力により次第に解明に近づきつゝはあるが、完全な解明は尙今後の研究にまたねばならない。

2) A C T

A C Tは田口²⁰⁾により合成されたSH化合物であり、其の放射線防護作用は入江²¹⁾、田口等によつて1958年に初めて報告された。A C Tにはcis型とtrans型が存在し、其の生物作用も多少異つている。

早川²²⁾は照射直前にA C T (cis) 4.3mgをマウス腹腔内及び皮下に投与して700r全身照射し、30日生存数が非投与群は20頭中2頭であるのに対して、A C T投与群は腹腔内投与では20頭中19頭、皮下投与では20頭中18頭の生存数を得た。又

照射直後使用群は無効であつたと報告している。

勝原¹²⁾の報告ではcis型よりtrans型が毒性が少く、両型共A C Tには放射線防護作用が認められるが、AETよりやゝ劣つている。即ちマウス700r全身照射30日生存率で、AET、5mg/mouse投与群85%、A C T (trans) 4mg/mouse投与群70%、A C T (cis) 4mg/mouse投与群55%であつた。投与方法としては照射直前、照射30分及90分に腹腔内投与を行つて実験した結果、照射前30分投与が最も有効であつた。

今田¹⁶⁾は³²Pを投与した家兎について末梢血液を観察し、白血球減少に対してA C Tのcis型trans型共LD₅₀の $\frac{1}{5}$ 量を³²P投与前日より5日間毎日其後は隔日に12回皮下注射して、両型共に有効であつたと報告している。

岡村¹³⁾はcis型及びtrans型のA C TをマウスLD₅₀の $\frac{1}{5}$ 量成人犬に経口投与し、脾部に200r X線局所照射を行い、末梢血液及び脾の組織学的検索を行つて防護効果を認めた。

山口²³⁾胡田²⁴⁾は夫々A C T (trans) を3mg及び165mg照射直前に投与したラツテの下腿部にX線1000r局所照射を行い、下腿骨発育障害を観察し、A C Tを使用した群は発育障害防護を認めた。又胡田¹⁴⁾は同実験の際の体重増加を観察し、A C T非使用群よりも使用群の方が体重増加が著しいのを認めた。

併し浜田²⁵⁾はX線微量分割照射に防護剤の少量連続投与した場合に防護効果が現れるか否かを検べる為に幼若マウスに毎日0.1r及び5.0rづゝの分割照射を20週間行い、照射毎に1週間前にA C T (trans) をLD₅₀の $\frac{1}{10}$ 及び $\frac{1}{100}$ を注射し体重測定を行つたが、X線の体重増加の抑制作用を防護する効果は著明でなかつたと報告している。A C Tは少量では連続投与しても効果はないと思われる。

A C Tの毒性に就いては勝原¹²⁾の報告がありcis型330mg/kg、trans型415mg/kgでAETよりやゝ毒性は強い。

3) Vitamin K

V.Kは天然のものは脂溶性でありDam等がAlfalkaより抽出したものがV.K₁であり、Mckel

等が腐敗魚肉より抽出したものが V.K₂である。合成された V.K には V.K₃, V.K₄, V.K₅等がある。

放射線関係の報告には Mitchell²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾が V.K₄ (Synkavit) は Oxygen と共に Radiosensitizer であると報告して以来著明となつた。この説に同調する人に、El-Tabey, Shehata²⁹⁾があり、彼は V.K₅ は大腸菌, *M. rediodurans*, *P. fragi*, *T. rosae* に対して放射線感受性を増加させ、V.Kの増感作用は中性溶液中よりも酸性溶液中で著明であると報告している。

併し反対に V.K は放射線防護作用をもつとの報告も多い。

Cohen³⁰⁾等は CH₃ マウスの移植乳癌に7500r 局所照射をなし其の治癒率を観察し、対照群が100%治癒するのに対して VK₄ (Synkavit) 使用群は50%の治癒率であり、V.K₄ は増感作用はなく寧ろ防護作用があると報告している。併し0.5mgを照射前4日間用いている点本実験と使用法が異つている。又 Fritz Niggli³¹⁾は0.1r 照射した Mitochondria のクエン酸脱水酸素の活性度の測定により V.K₄ (Synkavit) は放射線増感作用はなく、防護作用があると Mitchell を批判している。入江・早川²²⁾³²⁾はビタミン其他の薬剤の X線の致死効果に及ぼす影響を研究する一連の実験を行つたが、其中 V.K₄ (カチーフ) に優秀な防護作用を認めた。即ちマウスに600r及700r X線照射を行い、V.K₄ 非使用群は30日生存皆無なのに対して、V.K₄ 投与群 (0.5mg/mouse, 照射直後より隔日1回皮下注射) は600r 照射の場合80%, 700r 照射の場合50%の30日生存率を得た。又 Ellinger³⁴⁾はモルモットに X線照射を行い、数分後に4mg注射、以後毎日1回注射を行つて著明な死亡率の低下を認めた。島³⁵⁾等はマウスに700r 全身照射し、V.K₃ 50mg/kgを照射後3日間腹腔内に注射し何れも生存日数の軽度の延長を認めている。又、胡田²⁴⁾は幼若ラツテ下肢に X線1000r 局所照射を行い、X線による下肢骨発育障害防護に KV (カチーフ) は有効であつた報告をし、今田¹⁶⁾は³²P 投与家兔の末梢血白血球減少防護により、又佐藤³⁶⁾はレチチン家兔肝部に1000r照

射して、糖質代謝障害並びに肝組織障害の防護により VK に防護作用がある事を報告している。

平川³⁷⁾はマウスに経口的に VK を大量投与して550r 全身照射し、30日生存率で著明な防護効果を認めた。

4) AC-17

AC-17 は Adrenochrome 誘導体であり、血管壁透過性の抑制、血管強化等の作用を持つことが知られているが³⁸⁾³⁹⁾⁴⁰⁾、樋口⁴¹⁾は550r 全身照射を行つたマウスに1mgを照射後毎日1回10日間皮下に投与し、非使用群の30日生存率が0に対して、AC-17 投与群は50%を得て放射線防護効果を認めた。又末梢血液中白血球減少の恢復促進を認め骨髄、肝、脾等の組織学的検索によつても防護作用を認めている。又ラツテを用いても同様に AC-17 の防護効果を認めた。

入江³³⁾・吉田⁴²⁾等は、悪性腫瘍放射線治療患者25例に使用して、白血球減少を抑制した報告を行つている。

川原⁴³⁾は婦人科的悪性腫瘍放射線治療患者10例につき放射線宿酔の臨床的症状の好転を認め、今田¹⁶⁾は³²P 投与家兔の末梢血球算定により AC-17 の放射線障害を軽減する事を認めた。

II 各薬剤の効果の組織学的検索

放射線障害の組織学的な検索は古くより多くの業績が残され、又種々の放射線防護剤或は恢復剤の効果を経験的に検索した文献も非常に多い。

骨 髄

骨髄に300r~550r 照射した場合の組織学的な変化は先づ赤芽球、顆粒球に現れ、其の壊死像は照射後3時間で即ち認められる。障害の極期は照射後14時間から3日目迄の間である。顆粒球、赤芽球の恢復は5日後に始まり、7~14日後に著明となる⁴⁴⁾⁴⁵⁾⁴⁶⁾⁴⁷⁾。照射された骨髄の障害を防護或は恢復させる薬剤の影響については⁴⁸⁾、天野はSH化合物である Cysteine 15mgを照射前15分に用いた600r 照射マウスの骨髄像について次の様な報告をしている。

Cysteine 使用群は照射3日後の骨髄細胞減少や細網組織の粗鬆等の変化が、対照群よりやや軽度であり、対照群では照射後12日目になつて初め

て細胞増生が始まっているのに対して、Cysteine 使用群は6日目に増生を認めた。又 Rosenthal⁴⁹⁾等は、ラツテに800r照射し、Cysteineにより末梢血の好中球増加を認め、骨髄に於ては骨髄細胞は各期共に、細胞数増多を報告している。又先に述べた如く Urso¹⁴⁾は450r及び900r照射したマウスにより骨髄細胞、末梢血白血球を観察し、AET使用群は非使用群より、之等の細胞数が著明に多かつたと報告し、Hartweg⁵⁰⁾は500r照射したラツテに照射前5分にCysteamineの5%溶液2ccを尾静脈より注射し、其後60日間に亘つて骨髄の組織学的検索を行い、骨髄のX線障害の恢復が速められ且増強されるのを認めた。

又末梢血に就てSH化合物の放射線防護効果を認めた報告には次の様なものがある。

Patt⁵¹⁾は800r照射ラツテに照射前5分に、Cysteineを静脈注射してHeterocyt、リンパ球、赤血球の減少抑制により、又Crouch¹⁵⁾はMacaca mulattaにAET投与後650r照射して、流血中の網状赤血球増加により、勝原¹²⁾は300r照射家兎にAET、及ACTを照射投与して白血球減少度をみて、岡村¹³⁾は成犬にAET、ACTを経口投与して脾部局所照射を行い、脾、リンパ節、及末梢血白血球所見より何れも防護効果を認めている。

今田¹⁶⁾は³²P投与家兎の末梢血所見よりACTは著明な効果があつたが、AETは余り効果がなかつたと言つている。

AC-17に就いては、樋口⁴¹⁾はマウスに、500r照射後、AC-17を5mg/mouseを10日間毎日皮下注射し、5日目の所見で、著明に骨髄細胞減少及び脂肪髄を防いでいたと報告している。又入江、吉田⁴²⁾等は悪性腫瘍放射線治療患者にAC-17を用いて、末梢血中白血球減少を防いだと報告している。

V.Kについては松本⁵²⁾が末梢血中白血球減少を防いだ報告をし、胡田²⁴⁾は下肢に1000r照射したマウスの下腿骨発育障害を軽減した報告をしている。

脾

脾組織の放射線障害に関しては、800r全身1

回照射した家兎について、Murray⁵³⁾は次の様な報告をしている。濾胞に於ては照射後数分でリンパ球の核濃縮が認められ、3時間後には、リンパ球は減少し、細網細胞が著明となり、且細網細胞の核濃縮が認められる。濾胞の恢復14日後に始まり、6週間後に完全になると述べている。天野⁴⁸⁾松浦⁴⁷⁾によればマウスに600r照射した場合には2~6日目に濾胞に於ける障害も激しく、9~10日後より細胞の新生の兆が認められる。

又赤脾髄では伊東⁵³⁾54)55)56)の報告があり、脾赤芽球の分裂率はX線120r、300r、600rの何れの量を照射して場合でも、照射30分後に一挙に低下し、照射2時間後まで持続するが、120r照射の場合は照射3時間後には正常脾より分裂率の亢進を認め、300r、600rでは6時間後に恢復を認められるが、後者は依然分裂率は低い。脾骨髄球の分裂率は同様に照射30分後に低下し3時間後まで持続し、6時間後に恢復を始めるが、線量の順に恢復は悪い。又脾細胞数は分裂は恢復しても細胞数の恢復は認められず、照射48時間後に120r、300r照射の群が稍く恢復しているのみであつた。

以上の組織学的変化に対して防護剤を用いた場合として、天野⁴⁸⁾マウスに600r照射前15分にCysteineを用いて照射後の変化が軽く、照射後9日目には完全な恢復像を認めたのに対して、非使用照射群では照射後12日目に明かな実質の恢復を認めた。Hagen等⁵⁷⁾はX線照射後のマウス脾重量測定及び脾カテプシン活性度測定によりMEAのDose reduction factor (防護剤を投与して一定の生物作用を生ぜしめる放射線量に対する防護剤を用いずに同一の生物作用を生ぜしめる放射線量の比)は2であつたと報告している。Urso等¹⁴⁾もMEGを用いてマウス脾重量測定により防護効果を認めている。

AC-17に関しては樋口⁴¹⁾はマウスに450r全身一時照射を行い、5日後の所見では対称群では充血強く、脾髄、脾材の境界が不鮮明で萎縮強く、ヘモジデリン沈着が多数認められたのに反して、AC-17を照射後に5mg/mouse1日1回10日間皮下注射した群は変化が軽度であつたと報告し

ている。

辜丸

宮城⁵⁸⁾は 400r 照射家兎の辜丸の組織像を検索し、精祖細胞は照射後 5 日目より減少し始め、7 日目に大部分の細精管に著明な減少を認め、14 日後に再生を認めた。精母細胞は同様に 5 日目に減少が認められたが、変化が最も著明な時期は精祖細胞より少し遅れて、14 日目であり、精娘細胞は照射 7 日目までは著変なく、14 日後になって初めて明かな減少を認め、精子は更に遅く、14 日目までは変化なく、20 日後が最も著明な減少を示したと報告している。

松浦⁴⁷⁾はマウスに 600r X線照射を行い、精祖細胞は 5 日後より減少を認め、10 日後が最も著明であつたと報告している。

Minnie Heller⁵⁹⁾ はマウスに 350r 照射して、8~14 時間後に精祖細胞の壊死が少数認められ 9 日後に精祖、精母両細胞共に著明に減少し、14 日後に精祖細胞は殆んど消失する。精祖細胞の活発な再生は 21 日後に見られるが其の時期では精母細胞の後には未だ少いと述べている。

生殖腺に対する防護剤の効果は不妊又は産卵数の変化により見たものが多く、Wang⁶⁰⁾等は M E A 投与により 625r 全身 X 照射又は 700r 辜丸局所照射の場合の雄マウスの一時的な不妊を防いだ報告があり、Rough^等⁶¹⁾は 50r X 線照射雌マウスに M E A, Cystamine を投与して不妊の開始を遅らせる事により防護効果を認め、Grosch⁶²⁾は Habrobracon に Cysteine を経口投与して、X 線照射による産卵数減少を防護して有効であつたと報告している。

肝

病理組織学的な検索によれば肝は比較的放射線感受性が低い組織であるとされている。Tsu-zuki⁷⁰⁾は X 線照射した家兎の肝組織の障害は 16% 皮膚紅斑量照射で充血と肝細胞の軽度変性、64% 皮膚紅斑量で高度充血、間質細胞浸潤、肝細胞の顆粒、空胞出現、クツベル氏細胞の膨化を認め、之等の変化は比較的速かに消失し、36~48 時間後には正常に戻ると報告している。Pohle⁶³⁾はラツテに 600r ~ 2500r 照射し、肝の組織学的な変化

は僅かであつたが、肝細胞腫大と其後の萎縮を認め、細胞壊死は認めなかつたといっている。天野⁴⁸⁾は 600r 照射マウスについて肝細胞の脂肪変性、空胞変性核濃染、細胞索の乱等を認めたが、松浦⁴⁷⁾は 600r 照射マウスについて著明な組織学的な変化を認めなかつたと報告している。

照射された肝組織に対する防護剤の効果では天野⁴⁸⁾の報告があり、600r 照射マウスの肝組織にズダン III 染色を行い、Cysteine が肝細胞の X 線障害による脂肪変性の期間を短縮し、肝細胞の空胞変性、核濃染、細胞索の乱れの回復を速めたと述べている。

又佐藤³⁶⁾は、レチチン家兎肝部に 1000r X 線照射を行い、糖質代謝障害並びに肝組織障害に対して V.K. 50mg/kg の注射が最も有効であつたと報告している。

小腸

Pierce⁶⁵⁾は 800r 照射家兎では腸腺の基底細胞の変化が著明であり、その核分裂は照射後 30 分で停止し、3 日で回復すると述べている。

600r 照射マウスでは、照射後 3 時間で変化を認め、3~6 日目では変化は更に著明に認められ 10~15 日目には回復像が見られる⁴⁸⁾。

小腸組織の X 線障害に対する防護剤の効果は、Desaive⁶⁶⁾等は 550r 局所照射したラツテに於いて M E A を投与した群は、非投与群より小腸の細胞分裂が活潑であつたと報告している。天野は 600r 照射マウスに Cysteine を用い小腸の X 線障害は軽減され回復の時期が速められたと報告している。又 Maisin⁶⁷⁾等は X 線照射したマウスの小腸の腸腺の組織所見及び細胞分裂を検べ A E T に優れた防護効果を認めた。

第 2 節 実験方法

実験動物は、ddN 系雄マウス、体重 20~23g のものを用い、下記のように 10 群に分ち 1 群 15~20 頭とする。飼育箱に 5 頭づゝ入れ、1 週間同一条件で飼育した後実験に使用した。

実験動物群

- 1) 照射 A E T 群
- 2) 照射 A C T 群
- 3) 照射 AC-17 群

- 4) 照射 V.K₃ 群
- 5) 照射無処置群
- 6) 非照射 A E T 群
- 7) 非照射 A C T 群
- 8) 非照射 AC-17 群
- 9) 非照射 V.K₃ 群
- 10) 非照射・無処置群

照射各群は照射後、6時間目、24時間目、10日目に5頭づゝ屠殺し、直ちに胸骨、肝、脾、睾丸、小腸をフォルマリン固定し、切片5ミクロンの標本を作り組織学的な検索を行った。睾丸のX線による組織学的変化が進行的に遅いので照射 A E T 群、照射 V.K₃ 群、照射無処置群の20日目に生き残ったすべてのマウスを屠殺して睾丸の組織像を検べた。非照射の各群は照射各群と略々同時刻に夫々の防護剤を皮下注射し、照射各群に準じて屠殺し組織学的検索をした。非照射無処置群は実験開始後10日目に屠殺した。染色はヘマトキリン・エオジン法を用い、胸骨には電気脱灰法を用いた。

防護剤

A C T は九州大学医学部薬学科で合成したもので trans 型を使用した。A E T は武見薬品で製造したもの、V.K は武田薬品のカチーフ (V.K₃)、AC-17 は田辺製薬より入手したものをを用いた。

防護剤投与方法

- 1) A E T : 岡村¹³⁾の報告による LD₅₀:0.64mg/g の半量である 0.32mg/g を照射前 30分に皮下に1回だけ注射した。
- 2) A C T (trans) : 勝原¹²⁾の報告による LD₅₀:0.42mg/g の半量である 0.21mg/g を照射前30分に皮下に1回だけ注射した。
- 3) AC-17 : 照射後30分に第1回注射 0.5mg/mouse を皮下に行い、以後毎日同量を皮下注射した。
- 4) V.K₄ : 照射後30分に第1回注射 0.5mg/mouse を皮下に行い、以後毎日1回同量を皮下注射した。

照射方法

1頭づゝ入れる様に仕切った高さ 3 cm, 横20cm,

縦24cmの木箱に1回15頭づゝ入れセルロイド板の蓋をして背腹方向に全身一時照射を行った。

照射条件

線量 550r, 管電流15mA, 管電圧, 200kVp, 濾過板 1.5Cu + 0.5Al, 線量率26.8r/min で島津信愛号を用いて照射した。

第3節 実験成績

骨髓 (Table 1 参照)

照射6時間後

1) 照射無処置群 (No.1 No.2 No.3 No.4 No.5)

各例共、赤芽球系細胞の減少が著明に現れ、その細胞密度は半分以下になった。未熟顆粒球の減少も赤芽球と同様に著明であつたが、成熟顆粒球は比較的によく残存が認められた。造血細胞の減少に伴つて細網細胞が著明に認められる様になったが、其の腫大は著明でなかつた。巨核細胞数は僅かに減少していた。静脈洞は拡張し、出血像も認められた。

2) 照射 A E T 群 (No.6 No.7 No.8 No.9 No.10)

各例共、赤芽球系細胞、未熟顆粒球の減少は著明であるが、照射無処置群に比して僅かに軽度であつた。成熟顆粒球の減少は軽微であつた。骨髓巨核球の減少は著明でなかつた。静脈洞は拡張し、軽度の出血が認められた。

3) 照射 A C T 群 (No.11, No.12, No.13, No.14, No.15)

各例共、赤芽球系細胞、未熟顆粒球の減少は照射 A E T 群と同程度で、照射無処置群に比して僅かに軽微であつた。その他の組織像も照射 A E T 群と略々同様であつたが骨髓内出血はやゝ軽度であつた。併し No.13のみは比較的高度の出血像を認めた。又巨核球は軽度に減少を呈していた。

4) 照射 AC-17 群 (No.16, No.17, No.18, No.19, No.20)

残存赤芽球は、照射無処置群と同程度であつたが、未熟顆粒球は僅かに多かつた。成熟顆粒球の減少は軽度で、静脈洞は軽度に拡張していたが、この群では骨髓内出血及び巨核球の減少は著明でなかつた。

Table 1 Bone Marrow

550 r total body irradi.	interval between irrad. & observation	agent	mouse number					dilatation of venous sinuses	hemorr- hage	myelocytes		erythro- blasts	megacar- iocytes	debris	swelling of reticular cells		
			1	2	3	4	5			young type	matur type						
irrad.	6 hrs.	no agents						+	+	+	+	+	++	+	-		
		AET	6	7	8	9	10	+	++	++	++	++	++	+	+	-	
		ACT	11	12	13	14	15	+	+	++	++	++	++	+	+	-	
		AC-17	16	17	18	19	20	+	±	++	++	++	++	+	+	-	
		V.K ₃	21	22	23	24	25	+	±	++	++	++	++	+	+	-	
		no agents	46	47	48	49	50	++	+++	++	++	++	++	++	++	+	+
	24 hrs.	AET	51	52	53	54	55	++	+	+	+	±	++	++	++	+	+
		ACT	56	57	58	59	60	+	+	+	+	±	++	++	+	+	+
		AC-17	61	62	63	64	65	+	+	+	+	±	++	++	++	+	+
		V.K ₃	66	68	67	69	70	++	+	+	+	±	++	++	++	+	+
		no agents	91	92	93	94	95	+	+	+	+	+	+	++	++	+	+
		AET	96	97	98	99	100	±	-	+	+	+	+	++	++	+	+
10 days	ACT	101	102	103	104	105	+	-	+	+	+	+	++	++	+	+	
	AC-17	106	107	108	109	110	+	-	+	+	+	+	++	++	+	+	
	V.K ₃	111	112	113	114	115	+	-	+	+	+	+	++	++	+	+	
	AET	26	27	28	29	30	-	-	-	-	-	-	++	++	-	-	
	ACT	31	32	33	34	35	-	-	-	-	-	-	++	++	-	-	
	AC-17	36	37	38	39	40	-	-	-	-	-	-	++	++	-	-	
6 hrs.	V.K ₃	41	42*	43	44	45	-	-	-	-	-	-	++	++	-	-	
	AET	71	72	73	74	75	-	-	-	-	-	-	++	++	-	-	
	ACT	76	77	78	79	80	-	-	-	-	-	-	++	++	-	-	
	AC-17	81	82	83	84	85	-	-	-	-	-	-	++	++	-	-	
	V.K ₃	86	87	88	89	90	-	-	-	-	-	-	++	++	-	-	
	AET	116	117	118	119	120	-	-	-	-	-	-	++	++	-	-	
24 hrs.	ACT	121	122	123	124	125	-	-	-	-	-	-	++	++	-	-	
	AC-17	126	127	128	129	130	-	-	-	-	-	-	++	++	-	-	
	V.K ₃	131	132	133	134	135	-	-	-	-	-	-	++	++	-	-	
	no irradi, no agent.	136	137	138	139	140	-	-	-	-	-	-	++	++	-	-	

5) 照射 V.K₃ 群 (No.21, No.22, No.23, No.24, No.25)

No.22, No.23, No.25では赤芽球, 未熟顆粒球の減少は照射無処置群と大差はなかつたが, No.21, No.24では比較的によく残存していた. 骨髓内出血は余り著明でなかつた. この群では, 各例共核崩壊像が著明であつた.

6) 非照射 A E T 群 (No.26, No.27, No.28, No.29, No.30)

7) 非照射 A C T 群 (No.31, No.32, No.33, No.34, No.35)

8) 非照射 AC-17群 (No.36, No.37, No.38, No.39, No.40)

9) 非照射 V.K₃ 群 (No.41, No.42, No.43, No.44, No.45)

以上6), 7), 8), 9)の各群は各例共著明な組織学的変化は認めなかつた.

照射24時間後

1) 照射無処置群 (No.46, No.47, No.48, No.49, No.50)

各例共, 細胞密度はこの群6時間の所見より更に減少した. 赤芽球は6時間後の所見より更に減少して殆んど消失していた. 未熟顆粒球も減少するが少数存在を認められた. 骨髓の主な細胞成分は成熟顆粒球であつたが, これも減少が著明に認められた. 巨核球の減少は比較的軽度であつた. 静脈洞は極度の拡張を示し, 洞中の血液量は減少していた. 併し, 出血は著明で骨髓内は血海状を呈した. 又多数の核崩壊像, 核濃縮像が認められた. No.48のみは出血やや軽度であつた.

2) 照射 A E T 群 (No.51, No.52, No.53, No.54, No.55)

各例共, 赤芽球, 未熟顆粒球の減少が著しいが, 尙残存を認められ, 照射無処置群に比し組織障害の程度はやや軽度であつた. 成熟顆粒球も比較的密度が高く, 骨髓内出血も軽度であつた. 核崩壊像は多数認められた.

3) 照射 A C T 群 (No.56, No.57, No.58, No.59, No.60)

各例共, 赤芽球, 顆粒球系細胞の残存度は照射 A E T 群と同様であつたが, 静脈洞の拡張はその

群よりやや軽度であつた. 核崩壊像も比較的にかつた.

4) 照射 AC-17群 (No.61, No.62, No.63, No.64, No.65)

各例共, 組織像は照射無処置群と大差なく, 赤芽球は殆んど消失し, 未熟顆粒球は僅かに存在を認められた. 成熟顆粒球は比較的残存し, 静脈洞拡張, 骨髓内出血は軽度であつた.

5) 照射 V.K₃ 群 (No.66, No.67, No.68, No.69, No.70)

No.68を除く他の例は全て細胞成分では照射 AC-17群と同様な像を呈し, 出血も軽度であつたが, 静脈洞の拡張は著明に認められた. No.68は赤芽球, 未熟顆粒球の密度はやや高つた.

6) 非照射 A E T 群 (No.71, No.72, No.73, No.74, No.75)

7) 非照射 A C T 群 (No.76, No.77, No.78, No.79, No.80)

8) 非照射 AC-17群 (No.81, No.82, No.83, No.84, No.85)

9) 非照射 V.K₃ 群 (No.86, No.87, No.88, No.89, No.90)

以上6), 7), 8), 9)の各群は各例共組織像に著変を認めなかつた.

照射10日後

1) 照射無処置群 (No.91, No.92, No.93, No.94, No.95)

各例共, 組織像には, かなりの回復は認められたが骨髓全体の細胞密度は未だ正常組織の半分に達していなかつた. 赤芽球は島状に群集して, 増加していた. 顆粒球系細胞では, 幼若型が増え成熟型はあまり増加していなかつた. 出血は軽度に認められた. 静脈洞の拡張も余り著明ではなくなつていた. 核破片は此の時期では消失し, 細網細胞の著明な腫大を認めた. 巨核球数は正常と変りなかつた.

2) 照射 A E T 群 (No.96, No.97, No.98, No.99, No.100)

各例共, 骨髓の細胞密度は照射無処置群に比して高かつた. 赤芽球は著明な増加を示し殆んど正常骨髓に近づいていた. 未熟顆粒球の増加も赤芽

球と同様に著明であつた。成熟顆粒球の増加は著明でなかつた。骨髓内出血は1例にも見られず、静脈洞の拡張も著明でなかつた。

3) 照射 A C T 群 (No. 101, No. 102, No. 103, No. 104, No. 105)

各例共、細胞密度、各造血細胞については照射 A E T 群と同様であつたが、静脈洞の拡張が極めて軽度に認められた。No. 102は巨核球がやや少かつた。

4) 照射 AC-17 群 (No. 106, No. 107, No. 108, No. 109, No. 110)

各例共、骨髓全体の細胞密度は照射無処置群に比して高かつたが、照射 A E T 群、照射 A C T 群に比して低かつた。赤芽球が照射 A E T 群、照射 A C T 群より少く、顆粒球系細胞は略々同程度であつた。No. 110のみに軽度の出血が認められた。

5) 照射 V.K₃ 群 (No. 111, No. 112, No. 113, No. 114, No. 115)

各例共、照射 AC-17 群と同様な組織像であつた。

6) 非照射 A E T 群 (No. 116, No. 117, No. 118, No. 119, No. 120)

7) 非照射 A C T 群 (No. 121, No. 122, No. 123, No. 124, No. 125)

8) 非照射 AC-17 群 (No. 126, No. 127, No. 128, No. 129, No. 130)

9) 非照射 V.K₃ 群 (No. 131, No. 132, No. 133, No. 134, No. 135)

以上6), 7), 8), 9)の各群は各例とも組織像に著変はなかつた。

小 括

1. 照射無処置群

550r 照射マウスの骨髓は6時間後の所見で既に障害を認められ、照射24時間後に観察した3時期の中では最も強い変化を示し、10日後には恢復が認められた。

細胞密度は6時間後の所見で著明に減少しているが、24時間後には更に減少し、10日後にはかなり回復していた。

骨髓成分の各細胞について見れば、赤芽球系細胞は最も著明な障害をうけ、照射6時間後に著明

に減少し、24時間後には殆んど正常の赤芽球を認めなかつたが、10日後には軽度の増加が認められた。

顆粒系細胞では幼若型が赤芽球同様に著明な減少を示すが、赤芽球に比してやや軽度であつた。成熟型も幼若型に伴つて減少するが、その程度は軽く又恢復も幼若型程に活潑でなかつた。

出血も、照射6時間後に既に認められ、24時間後に最も著明となり、10日後には僅かに認められた。

静脈洞も24時間後に最も著明な拡張を認めた。

2. 照射 A E T 群, 照射 A C T 群

両群共照射6時間後、24時間後には、照射無処置群と殆んど同様な著明な変化を蒙るが、照射無処置群に比して赤芽球系、顆粒球系細胞の残存が軽度に多かつた。10日後には照射無処置群に比して著明な恢復像が認められ、特に赤芽球、未熟顆粒球の密度は照射無処置群に比して著明に多かつた。

3. 照射 AC-17 群, 照射 V.K₃ 群

両群共、骨髓の組織障害は照射6時間後に認められ、24時間後に最も著明であり、この時期迄には照射無処置群と差はなかつた。10日後には、この両群共照射無処置群に比して各造血細胞の恢復は著明であつたが、赤芽球系細胞密度に於て照射 A E T 群、照射 A C T 群より劣つていた。出血は比較的軽度であつた。

4) 非照射では各薬剤を用いた各群は、組織学的な著変は認められなかつた。

脾 (Table 2 参照)

照射6時間後

1) 照射無処置群 (No. 1, No. 2, No. 3, No. 4, No. 5)

各例共、被膜、脾材は迂曲著明であつた。濾胞は著明な萎縮が認められ、境界は不明瞭であつた。胚中心は細胞数減少し、細網細胞が明かであつた。又大食細胞の出現があり、核濃縮、核崩壊像が多数認められた。暗環層の細胞も同様に減少し、この部に最も多くの核破片が認められた。

髄索では著明な造血細胞の減少が認められ、少量の核崩壊像が見られた。

Table 2 Spleen

inter- val 550 r betw- total body irrad. & obs- ervat- ion	agent	mouse number			follicles			germinal center			outer zone of follicle		dilatati- on of venous sinuses	red pulp		thicken- ing of central arteriar wall
		1	2	3	4	5	number of follicles	atrophy	obscure- ness of margin	No. of germinal center	cellular density	debris		+	+	
6 hrs.	no agents						+	++	+	+	+	+	+	+	+	-
	A.E.T	6	7	8	9	10	+	++	+	+	+	+	+	+	+	-
	A.C.T	11	12	13	14	15	+	++	+	+	+	+	+	+	+	-
	AC-17	16	17	18	19	20	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
	V.K ₃	21	22	23	24	25	+	++	+	+	+	+	+	+	+	-
	no agents	46	47	48	49	50	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+
24 hrs. irrad.	A.E.T	51	52	53	54	55	+	++	+	+	+	+	+	+	+	-
	A.C.T	56	57	58	59	60	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+
	AC-17	61	62	63	64	65	+	++	+	+	+	+	+	+	+	-
	V.K ₃	66	68	67	69	70	+	++	+	+	+	+	+	+	+	-
	no agents	91	92	93	94	95	+	++	+	+	+	+	+	+	+	-
	A.E.T	96	97	98	99	100	+	++	+	+	+	+	+	+	+	-
10 days	A.C.T	101	102	103	104	105	+	++	+	+	+	+	+	+	+	-
	AC-17	106	107	108	109	110	+	++	+	+	+	+	+	+	+	-
	V.K ₃	111	112	113	114	115	+	++	+	+	+	+	+	+	+	-
	A.E.T	26	27	28	29	30	##	-	-	##	##	##	-	##	##	-
	A.C.T	31	32	33	34	35	##	-	-	##	##	##	-	##	##	-
	AC-17	36	37	38	39	40	##	-	-	##	##	##	-	##	##	-
6 hrs.	V.K ₃	41	42	43	44	45	##	-	-	##	##	##	-	##	##	-
	A.E.T	71	72	73	74	75	##	-	-	##	##	##	-	##	##	-
	A.C.T	76	77	78	79	80	##	-	-	##	##	##	-	##	##	-
	AC-17	81	82	83	84	85	##	-	-	##	##	##	-	##	##	-
	V.K ₃	86	87	88	89	90	##	-	-	##	##	##	-	##	##	-
	A.E.T	116	117	118	119	120	##	-	-	##	##	##	-	##	##	-
24 non irrad hrs.	A.C.T	121	122	123	124	125	##	-	-	##	##	##	-	##	##	-
	AC-17	126	127	128	129	130	##	-	-	##	##	##	-	##	##	-
	V.K ₃	131	132	133	134	135	##	-	-	##	##	##	-	##	##	-
	no irrad., no agent	136	137	138	139	140	##	-	-	##	##	##	-	##	##	-

静脈洞は拡張が認められた。

2) 照射 A E T 群 (No. 6, No. 7, No. 8, No. 9, No. 10)

各例共、被膜、脾材は著明に迂曲していた。濾胞は照射無処置群と殆んど同様な著明な萎縮を呈するが、胚中心、暗環層の細胞密度減少は照射無処置に比較すると、やゝ軽度であった。

髄索に於ける造血細胞の減少は認められたが、他の群に比して最も密度が高かった。

静脈洞の拡張は著明ではなかつた。

3) 照射 A C T 群 (No. 11, No. 12, No. 13, No. 14, No. 15)

各例共、被膜、脾材は照射無処置群と同様な著明な迂曲像を示し、濾胞でも胚中心の細胞減少は照射無処置群に比して差がなかつたが暗環層の細胞密度が僅かに高かつた。

髄索では、造血細胞の密度が照射 A E T 群には及ばなかつたが照射無処置群より僅かに高かつた。

静脈洞は明かな拡張像が認められた。

4) 照射 AC-17 群 (No. 16, No. 17, No. 18, No. 19, No. 20)

各例共、被膜、脾材は著明に迂曲していた。濾胞は萎縮していたが照射 A E T 群と同程度に軽度で、胚中心及び暗環層の細胞密度も照射無処置群に比して僅かに高かつた。

髄索の造血細胞は照射 A C T 群と同様に照射無処置群に比して僅かに多かつた。

静脈洞の拡張は軽度であつた。

5) 照射 V.K₃ 群 (No. 21, No. 22, No. 23, No. 24, No. 25)

各例共、被膜、脾材の迂曲著明であり、濾胞の萎縮像、胚中心及び暗環層の細胞密度は照射無処置群と差はなかつた。

髄索に於ける造血細胞は照射 A C T 群と同所見で、照射無処置群より軽度に密度が高かつたが照射 A E T 群には及ばなかつた。

6) 非照射 A E T 群 (No. 26, No. 27, No. 28, No. 29, No. 30)

7) 非照射 A C T 群 (No. 31, No. 32, No. 33, No. 34, No. 35)

8) 非照射 AC-17 群 (No. 36, No. 37, No. 38, No. 39, No. 40)

9) 非照射 V.K₃ 群 (No. 41, No. 42, No. 43, No. 44, No. 45)

以上の6), 7), 8), 9)の各群は、各例共著明な組織像の変化は認めなかつた。

照射24時間後

1) 照射無処置群 (No. 46, No. 47, No. 48, No. 49, No. 50)

各例共、被膜、脾材の迂曲は著明であつた。濾胞は、6時間後の所見より更に高度の萎縮像を呈し、境界は一層不鮮明となり濾胞として認め得られるものゝ数は極めて少数となつた。少数の残存濾胞では胚中心部は殆んど消失し、大食細胞の出現が著明に認められ、暗環層では細胞密度は極度に減少し、核崩壊像は多数認められた。

髄索では、各種造血細胞はいずれも6時間後の所見よりも更に著明な減少を示し少数の残存細胞を認めた。又核崩壊像も少数認められた。

静脈洞の拡張は、6時間後の所見より高度であつた。

2) 照射 A E T 群 (No. 51, No. 52, No. 53, No. 54, No. 55)

各例共、濾胞の所見は照射無処置群と殆んど同様な組織像であつたが、暗環層の小円形細胞はやゝ多く認められた。

髄索では造血細胞はこの群の6時間後の所見に比して減少はしていたが他の群に比較して最も多く認められた。

又静脈洞の拡張も比較的軽度であつた。

3) 照射 A C T 群 (No. 56, No. 57, No. 58, No. 59, No. 60)

各例共、濾胞の所見は照射無処置群と差はなかつた。

髄索では造血細胞が照射無処置群に比して僅かに多く認められたが照射 A E T 群より少かつた。

静脈洞の拡張は照射無処置群と同様著明であつた。

4) 照射 AC-17 群 (No. 61, No. 62, No. 63, No. 64, No. 65)

各例共、濾胞、髄索といずれも照射無処置群と

同様な所見であつた。

5) 照射 V.K₃ 群 (No.66, No.67, No.68, No.69, No.70)

濾胞, 髄索の所見は大体照射無処置群と大差なかつたが, No. 67を徐く他の例は核崩壊像が比較的にかつた。

6) 非照射 A E T 群 (No.71, No.72, No.73, No.74, No.75)

7) 非照射 A C T 群 (No.76, No.77, No.78, No.79, No.80)

8) 非照射 AC-17 群 (No.81, No.82, No.83, No.84, No.85)

9) 非照射 V.K₃ 群 (No.86, No.87, No.88, No.89, No.90)

以上の6), 7), 8), 9)の各群は各例共組織像に著変を認めなかつた。

照射10日後

1) 照射無処置群 (No.91, No.92, No.93, No.94, No.95)

各例共, 被膜, 脾材の迂曲は著明であつた。濾胞の萎縮は24時間後の所見同様著明であり, 大部分の濾胞では小円形細胞は消失し, 細網細胞によつて置き換えられた様な像を呈した。

髄索の造血細胞は24時間後の所見より増加したが, 尙その密度は高くなかつた。

静脈洞の拡張は24時間後と同様であつた。又, 濾胞, 髄索内に核崩壊像は殆んど認められなかつた。

2) 照射 A E T 群 (No.96, No.97, No.98, No.99, No. 100)

各例共, 被膜, 脾材及び濾胞の組織像は照射無処置群と大差はなかつたが, 暗環層に小円形細胞が残存している濾胞が僅かに多く認められた。

髄索では, 髄外造血が活潑となり, 各種の造血細胞が多数認められ, 照射無処置群と著明な差を認めた。

静脈洞の拡張は照射無処置群に比し軽度であつた。

3) 照射 A C T 群 (No. 101, No. 102, No. 103, No. 104, No. 105)

各例共, 照射 A E T 群と同様な組織像であつた

が, No. 104の濾胞には新生されたリンパ球と思われる小円形細胞の集団を認める濾胞があつた。

髄索の造血機能は照射 A E T 群と同様な活潑な像を呈していた。

4) 照射 AC-17 群 (No. 106, No. 107, No. 108, No. 109, No. 110)

各例共, 被膜, 脾材及び濾胞は照射無処置群と同様な組織所見であつた。

髄索の造血細胞は照射無処置群より軽度に多かつた。

5) 照射 V.K₃ 群 (No. 111, No. 112, No. 113, No. 114, No. 115)

各例, 組織所見は大体照射 AC-17 群と同様であつたが, 暗環層に小円形細胞が残存している濾胞は僅かに多かつた。

6) 非照射 A E T 群 (No. 116, No. 117, No. 118, No. 119, No. 120)

7) 非照射 A C T 群 (No. 121, No. 122, No. 123, No. 124, No. 125)

8) 非照射 AC-17 群 (No. 126, No. 127, No. 128, No. 129, No. 130)

9) 非照射 V.K₃ 群 (No. 131, No. 132, No. 133, No. 134, No. 135)

以上の6), 7), 8), 9)の各群は各例共組織像に著変は認めなかつた。

小 括

1. 照射無処置群

550r 照射したマウスの脾組織所見では, 濾胞と髄索に於ける髄外造血細胞との間に障害及び其の恢復に時間的ずれが認められた。濾胞は照射6時間後に既に萎縮と濾胞を満たしていた小円形細胞の減少が認められ, この変化は10日後に最も激しく, 大部分濾胞に於いて小円形細胞は消失していた。

髄索の造血細胞は6時間後に減少が認められたが, 24時間後に最も著明で, 10日後には, 軽度に増加していた。

2) 照射 A E T 群, 照射 A C T 群

濾胞の変化は照射 A E T 群では照射6時間後, 24時間後, 10日後の各時期とも照射無処置群より僅かに軽度であつた。照射 A C T 群は24時間後ま

では照射無処置群と殆んど差がなかつたが、10日後の所見では僅かに軽度であつた。

髄索の造血細胞は、両群とも照射無処置群に比して、6時間後、24時間後の所見では僅かに多い程度であつたが、10日後では著明な差が認められた。

3) 照射 AC-17 群, 照射 V.K₃ 群

濾胞の所見は、両群とも、6時間後、24時間後、10日後いづれも照射無処置群と差はなかつた。

髄外造血細胞は最も減少の著しい24時間後の所見では照射無処置群と差がなかつたが、10日目の所見で増加の度が軽度に強かつた。併し、照射 A E T 群, 照射 A C T 群には及ばなかつた。

4) 非照射で各薬剤を投与した各群は特記すべき著明な組織変化は認めなかつた。

睾丸 (Table 3 参照)

照射 6 時間後

1) 照射無処置群 (No. 1, No. 2, No. 3, No. 4, No. 5)

各例とも、白膜、間質、精細管基底膜及び Sertoli 氏細胞には著変はなかつた。

生殖細胞では、精祖細胞に減少は認められなかつた。精母細胞は僅かに減少し、細胞分裂像が認められず、配列が乱れていた。

精娘細胞は減少せず、No. 3 以外は整然とした配列を保っていた。精子も減少していなかつた。

2) 照射 A E T 群 (No. 6, No. 7, No. 8, No. 9, No. 10)

各例共、照射無処置群と組織像は同様な所見であつたが、2例 (No. 5, No. 8) に精娘細胞の配列の乱れが著明であつた。

3) 照射 A C T 群 (No. 11, No. 12, No. 13, No. 14, No. 15)

各例共、照射無処置群と同様な所見で、精娘細胞の配列の乱れが著明なもの2例 (No. 6 No. 7) があつた。

4) 照射 AC-17 群 (No. 16, No. 17, No. 18, No. 19, No. 20)

各例共、照射無処置群と同様な所見であつた。

5) 照射 V.K₃ 群 (No. 21, No. 22, No. 23,

No. 24, No. 25)

組織所見は照射無処置群と大差はなかつたが、各例とも精娘細胞の配列の乱れが著明であつた。

6) 非照射 A E T 群 (No. 26, No. 27, No. 28, No. 29, No. 30)

7) 非照射 A C T 群 (No. 31, No. 32, No. 33, No. 34, No. 35)

8) 非照射 AC-17 群 (No. 36, No. 37, No. 38, No. 39, No. 40)

9) 非照射 V.K₃ 群 (No. 41, No. 42, No. 43, No. 44, No. 45)

以上の6)7)8)9)の各群は各例共組織像に著変を認めなかつた。

照射 24 時間後

1) 照射無処置群 (No. 46, No. 47, No. 48, No. 49, No. 50)

白膜、間質、精細管基底膜、Sertoli 氏細胞に著変は認められなかつた。

No. 50を除く他の例は精祖細胞の減少を認めず、精母細胞は照射 6 時間後の所見よりも僅かに減少していた。No. 50 は精祖細胞及び精母細胞の減少が著明であつた。精娘細胞は各例とも配列の乱れが著明であつたが減少は認められなかつた。精子の減少も認められなかつた。

2) 照射 A E T 群 (No. 51, No. 52, No. 53, No. 54, No. 55)

精祖細胞の減少は認められず、精母細胞の減少も照射無処置群に比して、極めて軽微であつた。

他の所見は照射無処置群と同様であつた。

3) 照射 A C T 群 (No. 56, No. 57, No. 58, No. 59, No. 60)

照射 A E T と同様な組織所見であつた。

4) 照射 AC-17 群 (No. 61, No. 62, No. 63, No. 64, No. 65)

各例とも精母細胞の減少はやゝ著明であり、組織像は照射無処置群と差はなかつた。

5) 照射 V.K₃ 群 (No. 66, No. 67, No. 68, No. 69, No. 70)

各例とも照射無処置群と同様な所見であつた。

6) 非照射 A E T 群 (No. 71, No. 72, No. 73, No. 74, No. 75)

Table 3 Testis

550r total body irradi.	interval between irradi. & observation	agent	mouse number	thickening of white capsula	edema of interstitium	thickening of basement membrane	spermatogonia	spermatocytes	spermatids	spermia	
irrad.	6 hrs.	no agents	1 2 3 4 5	—	—	—	≡	≡	≡	≡	
		A E T	6 7 8 9 10	—	—	—	≡	≡	≡	≡	
		A C T	11 12 13 14 15	—	—	—	≡	≡	≡	≡	
		A C-17	16 17 18 19 20	—	—	—	≡	≡	≡	≡	
		V.K ₃	21 22 23 24 25	—	—	—	≡	≡	≡	≡	
	24 hrs.	no agents	46 47 48 49 50	—	—	—	≡	+	≡	≡	
		A E T	51 52 53 54 55	—	—	—	≡	≡	≡	≡	
		A C T	56 57 58 59 60	—	—	—	≡	≡	≡	≡	
		A C-17	61 62 63 64 65	—	—	—	≡	≡	≡	≡	
		V.K ₃	66 68 67 69 70	—	—	—	≡	+	≡	≡	
	10 days	no agents	91 92 93 94 95	—	—	—	±	+	≡	≡	
		A E T	96 97 98 99 100	—	—	—	±	+	≡	≡	
		A C T	101 102 103 104 105	—	—	—	±	+	≡	≡	
		A C-17	106 107 108 109 110	—	—	—	±	+	≡	≡	
		V.K ₃	111 112 113 114 115	—	—	—	±	+	≡	≡	
	20 days	no agents	142 144	—	+	+	—	—	+	≡	
		A E T	146 147 149	—	+	+	±	±	+	≡	
		V.K ₃	151 152 153	—	+	+	—	—	+	≡	
	non irradi.	6 hrs.	A E T	26 27 28 29 30	—	—	—	≡	≡	≡	≡
			A C T	31 32 33 34 35	—	—	—	≡	≡	≡	≡
A C-17			36 37 38 39 40	—	—	—	≡	≡	≡	≡	
V.K ₃			41 42 43 44 45	—	—	—	≡	≡	≡	≡	
V.K ₃			41 42 43 44 45	—	—	—	≡	≡	≡	≡	
24 hrs.		A E T	71 72 73 74 75	—	—	—	≡	≡	≡	≡	
		A C T	76 77 78 79 80	—	—	—	≡	≡	≡	≡	
		A C-17	81 82 83 84 85	—	—	—	≡	≡	≡	≡	
		V.K ₃	86 87 88 89 90	—	—	—	≡	≡	≡	≡	
		V.K ₃	86 87 88 89 90	—	—	—	≡	≡	≡	≡	
10 days		A E T	116 117 118 119 120	—	—	—	≡	≡	≡	≡	
		A C T	121 122 123 124 125	—	—	—	≡	≡	≡	≡	
		A C-17	126 127 128 129 130	—	—	—	≡	≡	≡	≡	
		V.K ₃	131 132 133 134 135	—	—	—	≡	≡	≡	≡	
20 days		A E T	156 157 158 159 160	—	—	—	≡	≡	≡	≡	
	V.K ₃	162 163 164 165	—	—	—	≡	≡	≡	≡		
non irradi., no agent			136 137 138 139 140	—	—	—	≡	≡	≡	≡	

7) 非照射 A C T 群 (No.76, No.77, No.78, No.79, No.80)

8) 非照射 A C-17 群 (No.81, No.82, No.83, No.84, No.85)

9) 非照射 V.K₃ 群 (No.86, No.87, No.88, No.89, No.90)

以上の6)7)8)9)の各群各例はとも組織像に著変

はなかつた。

照射10日後

1) 照射無処置群 (No.91, No.92, No.93, No.94, No.95)

各例共、白膜、間質、精細管基底膜、Sertoli氏細胞に著変は認められなかつた。

精祖細胞は殆んど消失し、数個残存している精

細管が僅かに見られた。精母細胞も24時間後の所見より更に減少し、正常の半数以下になっていた。精娘細胞は配列の乱れが著明であつたが、減少は認められなかつた。

2) 照射AET群 (No.96, No.97, No.98, No.99, No.100)

各例共精祖細胞は照射無処置群に比し僅かに多かつたが、その差は著明でなかつた。精母細胞の減少は認められたが照射無処置群に比し軽度であつた。

3) 照射ACT群 (No.101, No.102, No.103, No.104, No.105)

各例共、照射AET群の所見と差がなかつた。

4) 照射AC-17群 (No.106, No.107, No.108, No.109, No.110)

精祖細胞、精母細胞共に著明な減少を示し照射無処置群と差は認められなかつた。

5) 照射V.K₃群 (No.111, No.112, No.113, No.114, No.115)

各例とも照射無処置群と同様な所見であつた。

6) 非照射AET群 (No.116, No.117, No.118, No.119, No.120)

7) 非照射ACT群 (No.121, No.122, No.123, No.124, No.125)

8) 非照射AC-17群 (No.126, No.127, No.128, No.129, No.130)

9) 非照射V.K₃群 (No.131, No.132, No.133, No.134, No.135)

以上6)7)8)9)の各群の各例は組織像に著変を認めなかつた。

照射20日後

1) 照射無処置群 (No.142, No.144)

白膜に著変を認めなかつたが、間質は軽度に増殖を示し、精細管基底膜の軽度の肥厚を認めた。

精祖細胞、精母細胞はすべての精細管に於いて消失していた。

精娘細胞も減少が著明で、配列が乱れていた。精子の減少も軽度に認められた。

2) 照射AET群 (No.146, No.147, No.149)

白膜、間質、精細管基底膜の所見は照射無処置

と同様であつた。

精祖細胞、精母細胞が存在している精細管が少数認められ、細胞分裂像が認められた。精娘細胞、精子の所見は照射無処置群と大差はなかつた。

3) 照射V.K₃群 (No.151, No.152, No.153)

組織像所見は照射無処置群と同様であつた。

4) 非照射AET群 (No.156, No.157, No.158, No.159, No.160)

5) 非照射V.K₃群 (No.162, No.163, No.164, No.165)

以上の4), 5)の各群では組織所見に著変は認められなかつた。

小括

睾丸は、特に照射無処置群及びAET, V.K₃授与群について20日後の所見観察を追加した。

1) 照射無処置群

著明な変化を示したのは生殖細胞であり、精祖細胞は照射24時間後の所見まで著明な減少を示さず、10日後の所見で著明に減少し20日後にはすべての精細管で消失していた。

精母細胞は、6時間後の所見まで軽度減少を認めたが、其後10日後の所見まで、精祖細胞に比して緩慢な減少を続け、20日後の所見では全ての精細管で消失していた。

精娘細胞、精子は10日後所見まで減少を認めず、20日後に軽度減少した。

2) 照射AET群、照射ACT群

照射AET群では精祖細胞は10日後まで照射無処置群と同様な減少を示したが、20日後の所見では照射無処置群と異り、少数の精祖細胞が存在する精細管が少数ながら認められ、細胞分裂像をも認めた。

精母細胞の減少は6時間後より20日後の所見までの各時期に於て照射無処置群より軽度であつた。

精娘細胞、精子の変化は照射無処置群と差はなかつた。

照射ACT群は10日後の所見まで照射AET群と同様な所見であつた。(照射ACT群は20日後所見は観察せず。)

3) 照射 AC-17 群, 照射 V.K₃ 群

照射 V.K₃ 群, 照射 AC-17 群とも各時期に於いて照射無処置群と組織学的変化に差はなかつた。(但し照射 AC-17 群は20日後の所見は観察せず。)

4) 非照射では各薬剤を投与した各群は, 各時期とも著変を認めなかつた。

肝 (Table 4 参照)

照射6時間後

1) 照射無処置群 (No. 1, No. 2, No. 3, No. 4, No. 5)

細胞の壊死像, 核崩壊片等は認められず, 肝細胞は腫大があるかにも見えるが, あまりはつきりしなかつた。中心静脈周囲, グリソン鞘に軽度の細胞浸潤を認めた。

2) 照射 A E T 群 (No. 6, No. 7, No. 8, No. 9, No. 10)

3) 照射 A C T 群 (No. 11, No. 12, No. 13, No. 14, No. 15)

4) 照射 AC-17 群 (No. 16, No. 17, No. 18, No. 19, No. 20)

5) 照射 V.K₃ 群 (No. 21, No. 22, No. 23,

Table 4 Liver

550 r total body irradiation	interval between irradiation & observation	agent	mouse number					hepatic cells			swelling of Kupffer cells	intralobular cell infiltration	interlobular cell infiltration	
								nuclear pleomorph	swelling of hepatic cells	necrosis				
irrad.	6 hrs.	no agents	1	2	3	4	5	±	±	-	-	+	+	
		A E T	6	7	8	9	10	±	-	-	-	+	+	
		A C T	11	12	13	14	15	-	±	-	-	+	±	
		AC-17	16	17	18	19	20	-	-	-	-	±	±	
		V.K ₃	21	22	23	24	25	-	-	-	-	+	±	
	24 hrs.	no agents	46	47	48	49	50	-	-	-	-	±	±	
		A E T	51	52	53	54	55	-	±	-	-	±	-	
		A C T	56	57	58	59	60	±	-	-	-	±	-	
		AC-17	61	62	63	64	65	-	-	-	-	±	±	
		V.K ₃	66	68	67	69	70	-	-	-	-	±	-	
	10 days	no agents	91	92	93	94	95	-	-	-	-	+	+	
		A E T	96	97	98	99	100	-	-	-	-	±	-	
		A C T	101	102	103	104	105	-	-	-	-	-	-	
		AC-17	106	107	108	109	110	-	-	-	-	-	±	
		V.K ₃	111	112	113	114	115	-	-	-	-	-	-	
	non irrad.	6 hrs.	A E T	26	27	28	29	30	-	-	-	-	-	-
			A C T	31	32	33	34	35	-	-	-	-	-	-
			AC-17	36	37	38	39	40	-	-	-	-	-	-
			V.K ₃	41	42	43	44	45	-	-	-	-	-	-
		24 hrs.	A E T	71	72	73	74	75	-	-	-	-	-	-
A C T			76	77	78	79	80	-	-	-	-	-	-	
AC-17			81	82	83	84	85	-	-	-	-	-	-	
V.K ₃			86	87	88	89	90	-	-	-	-	-	-	
10 days		A E T	116	117	118	119	120	-	-	-	-	-	-	
		A C T	121	122	123	124	125	-	-	-	-	-	-	
		AC-17	126	127	128	129	130	-	-	-	-	-	-	
		V.K ₃	131	132	133	134	135	-	-	-	-	-	-	
non irrad., no agents			136	137	138	139	140	-	-	-	-	-	-	

No.24, No.25)

以上の2)3)4)5)の各群の各例とも照射無処置群と同様著明な所見は細胞浸潤以外に認められなかつた。

6) 非照射 A E T 群 (No.26, No.27, No.28, No.29, No.30)

7) 非照射 A C T 群 (No.31, No.32, No.33, No.34, No.35)

8) 非照射 AC-17 群 (No.36, No.37, No.39, No.40)

9) 非照射 V.K₃ 群 (No.41, No.42, No.43, No.44, No.45)

以上の各群とも細胞の浸潤が軽度に認められた以外に著明な組織像の変化は認められなかつた。

照射24時間後

1) 照射無処置群 (No.46, No.47, No.48, No.49, No.50)

各例とも中心静脈周囲に軽度の細胞浸潤がある外に、肝細胞、グリソン氏鞘等に著変は認められなかつた。

2) 照射 A E T 群 (No.51, No.52, No.53, No.54, No.55)

3) 照射 A C T 群 (No.56, No.57, No.58, No.59, No.60)

4) 照射 AC-17 群 (No.61, No.62, No.63, No.64, No.65)

5) 照射 V.K₃ 群 (No.66, No.67, No.68, No.69, No.70)

以上の2)3)4)5)の各群とも照射無処置群と同様、著明な所見はなかつた。

6) 非照射 A E T 群 (No.71, No.72, No.73, No.74, No.75)

7) 非照射 A C T 群 (No.76, No.77, No.78, No.79, No.80)

8) 非照射 AC-17 群 (No.81, No.82, No.83, No.84, No.85)

9) 非照射 V.K₃ 群 (No.86, No.87, No.88, No.89, No.90)

以上6)7)8)9)の各群とも著変は認められなかつた。照射10日後

1) 照射無処置群 (No.91, No.92, No.93,

No.94, No.95)

グリソン氏鞘に若干、細胞浸潤を認める例もあつたが、殆んど認むべき所見はなかつた。

2) 照射 A E T 群 (No.96, No.97, No.98, No.99, No.100)

3) 照射 A C T 群 (No.101, No.102, No.103, No.104, No.105)

4) 照射 AC-17 群 (No.106, No.107, No.108, No.109, No.110)

5) 照射 V.K₃ 群 (No.111, No.112, No.113, No.114, No.115)

6) 非照射 A E T 群 (No.116, No.117, No.118, No.119, No.120)

7) 非照射 A C T 群 (No.121, No.122, No.123, No.124, No.125)

8) 非照射 AC-17 群 (No.126, No.127, No.128, No.129, No.130)

9) 非照射 V.K₃ 群 (No.131, No.132, No.133, No.134, No.135)

以上の各群とも殆んど認むべき所見はなかつた。

小括

照射した各群にも、非照射の各群にも、特記する様な変化は認められなかつた。

小腸 (Table 5 参照)

照射6時間後

1) 照射無処置群 (No.1, No.2, No.3, No.4, No.5)

各例とも最も変化の著明に現れたのは腸腺の基底細胞であり、殆んど全細胞が核濃縮、核崩壊等の退行変性像を呈していた。又 Paneth 氏細胞の顆粒染色異常が認められた。粘膜固有層は核破壊は特に認められなかつた。No.4のみは上皮細胞の退行変性はやや弱く、核濃縮、核崩壊像が比較的少く、少数の正常細胞が存在しているのを認めた。又 Paneth 氏細胞の顆粒染色性の異常が軽度に認められた。

2) 照射 A E T 群 (No.6, No.7, No.8, No.9, No.10)

No.6を除く、他の例は腸腺基底細胞の退行変性の程度は軽度で正常細胞が比較的多数存在し

Table 5 Small Intestine

550 r total body irradiation	interval between irrad. & observation	agents	mouse number					mucosal epithelium		lamina propria			changes in mucosae and subm- ucosa			
			1	2	3	4	5	degenerat- ion of epithelial cells	swelling of goblet cells	debris	congestion	edema		cell infil- tration	debris	
irrad.	6 hrs.	no agents						+++	-	+	-	-	±	+	-	
		AET	6	7	8	9	10	+	-	-	-	-	-	-	-	-
		ACT	11	12	13	14	15	+	-	+	-	-	-	-	-	-
		AC-17	16	17	18	19	20	+++	+	-	-	-	-	-	-	-
		V.K ₃	21	22	23	24	25	+++	+	+	+	-	-	-	-	-
	no agents	46	47	48	49	50	+	-	-	+	-	-	±	-	-	
	AET	51	52	53	54	55	+	-	-	-	-	-	-	±	-	
	ACT	56	57	58	59	60	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
	AC-17	61	62	63	64	65	+	+	-	-	+	-	-	-	-	
	V.K ₃	66	68	67	69	70	+	+	+	+	-	-	-	-	-	
	no agents	91	92	93	94	95	-	-	-	-	±	-	-	-	-	
	AET	96	97	98	99	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	ACT	101	102	103	104	105	-	-	-	-	-	-	-	±	-	
	AC-17	106	107	108	109	110	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	V.K ₃	111	112	113	114	115	-	+	+	+	-	-	-	-	-	
non irradi.	6 hrs	AET	26	27	28	29	30	-	-	-	-	-	-	-	-	
		ACT	31	32	33	34	35	-	-	-	-	-	-	-	-	
		AC-17	36	37	38	39	40	-	-	-	-	-	-	-	-	
		V.K ₃	41	42	43	44	45	-	-	-	-	-	-	-	-	
		AET	71	72	73	74	75	-	-	-	-	-	-	-	-	
	ACT	76	77	78	79	80	-	-	-	-	-	-	-	-		
	AC-17	81	82	83	84	85	-	-	-	-	-	-	-	-		
	V.K ₃	86	87	88	89	90	-	-	-	-	-	-	-	-		
	AHT	116	117	118	119	120	-	-	-	-	-	-	-	-		
	ACT	121	122	123	124	125	-	-	-	-	-	-	-	-		
	AC-17	126	127	128	129	130	-	-	-	-	-	-	-	-		
	V.K ₃	131	132	133	134	135	-	-	-	-	-	-	-	-		
	no irradi, no agents	136	137	138	139	140	-	-	-	-	-	-	-	-		

ていた。Paneth 氏細胞の染色性は軽度に障害されていた。No. 6のみは腸腺基底細胞の殆んど全てが退行変性に陥っていた。

3) 照射 A C T 群 (No.11, No.12, No.13, No.14, No.15)

No. 14のみは、腸腺基底細胞の退行変性が強く見られたが、他の例は一般に、軽度で照射 A E T 群と似た組織像を示していた。No. 11は上皮細胞の核分裂像が認められた。

4) 照射 AC-17 群 (No.16, No.17, No.18, No.19, No.20)

各例共、腸腺基底細胞の殆んど全てが退行変性像を呈し、Paneth 細胞の顆粒染色性も悪かった。障害の程度は照射無処置群と同様であつた。No.16, No.17 は杯細胞の膨化及び増加が著明であつた。

5) 照射 V.K₃ 群 (No.21, No.22, No.23, No.24, No.25)

各例共、腸腺基底細胞の殆んど全てが退行変性像を示し、杯細胞は、萎縮し増加していた。

6) 非照射 A E T 群 (No.26, No.27, No.28, No.29, No.30)

7) 非照射 A C T 群 (No.31, No.32, No.33, No.34, No.35)

8) 非照射 AC-17 群 (No.36, No.37, No.38, No.39, No.40)

9) 非照射 V.K₃ 群 (No.41, No.42, No.43, No.44, No.45)

以上の6)7)8)9)の各群は各例共組織学的変化はなかつた。

照射24時間後

1) 照射無処置群 (No.46, No.47, No.48, No.49, No.50)

各例共腸腺基底細胞には軽度の回復が認められ、正常の基底細胞数はこの群の6時間後の所見より軽度に増加しているが、尙退行変性像は著明であり、上皮細胞の核分裂は認められなかつた。Paneth 氏細胞には顆粒染色異常が認められ、粘膜固有層には細胞浸潤が認められた。杯細胞の異常は特に認められなかつた。

2) 照射 A E T 群 (No.51, No.52, No.53,

No.54, No.55)

No.55を除く他の例は、腸腺基底細胞の回復が著明で、基底細胞の大部分が正常に復していたが、其の間に少数の退行変性に陥った細胞を混じていた。上皮細胞の分裂は活潑ではなかつたが認められた。Paneth 氏細胞の顆粒染色異常はまだ残っていた。杯細胞に異常は認められなかつた。No. 55は基底細胞層にかなりの退行変性像が認められ、杯細胞の膨化を増加が著明であつた。

3) 照射 A C T 群 (No.56, No.57, No.58, No.59, No.60)

腸腺基底細胞の回復著明であり退行変性像は少数であつたが、正常細胞の出現は、照射 A E T 群に比して、やや少かつた。Paneth 氏細胞の顆粒染色異常が認められ、杯細胞の異常はなかつた。No. 59のみは、基底細胞の退行変性像がかなり多く残っていた。

4) 照射 AC-17 群 (No.61, No.62, No.63, No.64, No.65)

No. 64を除く各例共腸腺基底細胞の回復軽度で、かなり多数の退行変性像を混じていた。Paneth 氏細胞の顆粒染色異常も認められた。之等の組織像は照射無処置群と大差はなかつた。No. 62には杯細胞の膨化増加がみられた。No. 64のみは、基底細胞の回復著明で、退行変性像も少なかつた。

5) 照射 V.K₃ 群 (No.66, No.67, No.68, No.69, No.70)

各例共、腸腺基底細胞の回復軽度で、かなりの退行変性像があり、Paneth 氏細胞の顆粒染色異常を認めた。No. 68は杯細胞の膨化増多が認められた。組織像は照射無処置群と大差なかつた。

6) 非照射 A E T 群 (No.71, No.72, No.73, No.74, No.75)

7) 非照射 A C T 群 (No.76, No.77, No.78, No.79, No.80)

8) 非照射 AC-17 群 (No.81, No.82, No.83, No.84, No.85)

9) 非照射 V.K₃ 群 (No.86, No.87, No.88, No.89, No.90)

以上の6)7)8)9)の各群は各例とも組織学的著変

はなかつた。

照射10日後

1) 照射無処置群 (No.91, No.92, No.93, No.94, No.95)

各例共、腸腺基底細胞は大体正常に復したが、退行変性を起した細胞は少数ながら存在が認められた。絨毛上皮細胞に少数の核濃縮像が認められた。核分裂像は少数認められた。Paneth 氏細胞の顆粒染色性は正常に戻っていた。No. 91には粘膜固有層に核崩壊片が認められた。

2) 照射 A E T 群 (No.96, No.97, No.98, No.99, No. 100)

各例とも腸腺基底細胞は、正常に復した。粘膜上皮細胞層には、核分裂像が認められ、Paneth 氏細胞の顆粒染色性には異常はなかつた。

3) 照射 A C T 群 (No. 101, No. 102, No. 103, No. 104, No. 105)

各例共腸腺基底細胞は正常に恢復した。Paneth 氏細胞の顆粒染色異常はなかつた。No. 101は杯細胞の増加が認められた。

4) 照射 AC-17 群 (No. 106, No. 107, No. 108, No. 109, No. 110)

各例とも腸腺基底細胞、Paneth 氏細胞は正常に恢復した。

5) 照射 V.K₃ 群 (No. 111, No. 112, No. 113, No. 114, No. 115)

各例とも腸腺基底細胞、Paneth 氏細胞は正常に恢復した。No. 114のみは杯細胞の膨化増多があつた。

6) 非照射 A E T 群 (No. 116, No. 117, No. 118, No. 119, No. 120)

7) 非照射 A C T 群 (No. 121, No. 122, No. 123, No. 124, No. 125)

8) 非照射 AC-17 群 (No. 126, No. 127, No. 128, No. 129, No. 130)

9) 非照射 V.K₃ 群 (No. 131, No. 132, No. 133, No. 134, No. 135) 以上6)7)8)9) の各群は各例とも組織学的変化はなかつた。

小括

最も変化が強く現れたのが、腸腺基底細胞及び Paneth 氏細胞顆粒染色性であつた。

1. 照射無処置群は 550r, 照射後 6 時間目に、

腸腺基底細胞は殆んど全細胞が、退行変性に陥り、核濃縮、核崩壊像を呈していたが、24時間後には、之等変性細胞の間に、正常細胞が軽度に見られ、10日後には、腸腺基底層は大部分正常細胞で被われる様になつた。併し核崩壊片は正常細胞の間に少数ながら認められた。Paneth 氏細胞の顆粒は照射 6 時間後に染色性に異常を示していたが、24時間後にも続いており、10日後には恢復していた。

他の部では粘膜固有層に照射24時間後に細胞浸潤が認められる以外、著明な変化はなかつた。

2. 照射 A E T 群, 照射 A C T 群は、6時間後に既に、照射無処置群に比し、障害の程度は軽度であり、腸腺基底細胞に比較的多数の正常細胞が認められた。24時間後には、殆んど正常に近く恢復し、正常細胞の間に少数の退行変性細胞を混じていた。10日後の所見では腸腺基底層は正常に恢復していた。

Paneth 氏細胞は、6時間後、24時間後、顆粒の染色性異常を示したが、10日後に恢復した。

3. 照射 AC-17 群, 照射 V.K₃ 群は、殆んど照射無処置群と同様な障害像であつた。

4. 非照射で各薬剤を用いた各群は、何れも組織学的変化は認められなかつた。

第4節 総括

ddN 系マウスに 550r X線全身照射と共に、A E T, A C T (trans), AC-17, V.K₃ を授与し、胸骨髄、脾、睾丸、肝、小腸の X線障害に対する之等薬剤の X線防護作用及び障害恢復促進作用を組織学的に検索した。

1. 照射 A E T 群, 照射 A C T 群

A E T, A C T (trans) の防護効果は、骨髄では赤芽球系細胞及び顆粒球系細胞で著明であり、照射 6 時間後、24時間後の障害は軽度に防護され、10日後の恢復は著明に促進された。

脾での効果は濾胞及髄索の髄外造血細胞に於いて認められた。照射後10日に至るまでの濾胞の障害は極めて軽微に防護され、髄索に於ける髄外造血細胞の照射24時間後までの障害は軽度に防護され、10日後の恢復が著明に促進された。

睾丸での効果は精祖細胞、精母細胞で認めら

れ、之等細胞の減少が防護され、20日後（照射AET群のみ観察した）には照射無処置群では認められなかつた細胞分裂像を認めた。

小腸での効果は腸腺基底細胞及 Paneth氏細胞で認められ、障害が軽減され回復の時期が速められた。

AETとACTの効力の優劣は大差はなかつたが、脾濾胞ではAETがやゝ優つていた。

2. 照射 AC-17 群, 照射 V.K₃群

AC-17 及び V.K₃ のX線作用に対する効果は骨髄では赤芽球系細胞、顆粒球系細胞に認められたが、24時間後までの障害の防護効果は著明でなく、10日後の回復が軽度促進された。

脾での効果は髄索の髄外造血細胞に於いて認められ、24時間後までの減少に対しては著明な防護効果を認めず10日後の回復が軽度促進されていた。濾胞に於ける障害防護効果は著明でなかつた。臍丸、小腸に於けるX線防護或は障害回復促進作用は両群とも著明でなかつた。

以上 AC-17, V.K₃ にはX線による組織障害の回復促進作用が存在する事が放射線感受性が高い組織で軽度に認められた。

3. 肝組織には、著者の方法によつてはX線障害による特記すべき変化を認めなかつた。今少し大量のX線照射を行うか或は組織標本の染色法を変えれば変化がはつきりすると思われる。従つて薬剤の効果も検討する事が出来なかつた。

4. 非照射で各薬剤を投与した各群には組織学的に特記すべき変化を認めなかつた。

第5節 考 按

AET及びACTは照射前に投与して有効な放射線防護剤であり、AC-17 及び V.K₃ は照射後数日間に亘り連続投与して効果を現わす放射線障害回復剤であるので、組織の放射線障害の何れの時期に之等防護剤が効果を現わすかは、自ら異ると考えられる。即ち照射前に用いて有効な防護剤であるSH化合物を投与した場合放射線障害は始めから軽微であり、放射線障害回復剤であるAC-17, V.K₃ を照射後に投与した場合は、その用法からしても初期の障害は強く現われても、その後の回復を促進すると考えられるが、果してそ

れが成立つか否か本実験の結果に就いて検討を行つて見る。

照射前に用いる放射線防護剤に就いては、本実験ではAET, ACTは骨髄、脾、臍丸、小腸の各組織に於いて放射線の阻止効果は軽微にしか現われなかつたが著明な障害回復促進作用が認められた。

Rosenthal⁴⁹⁾は800r照射したラツテにCysteineを照射前投与し、骨髄に於いては障害の各時期共に骨髄細胞増多を報告しているが、Hartweg⁵⁰⁾は500r照射ラツテに照射前に同様Cysteineを投与し、初期のX線障害に対する防護効果は認められなかつたが、回復が促進されたと報告している。以上の報告から見ても防護剤を照射前投与しても初期の障害防護は必ずしも著明ではない様である。

照射前1回投与した防護剤が初期の障害を著明に防護し得ず其後の回復を促進する理由は、Hartweg⁵⁰⁾はCysteineが骨髄外の造血調整中心（例えば副腎等）に作用する様に思えると述べているが、著者は次の推論も可能ではないかと考える。

550r X線照射による組織障害はAET又はACT (trans)投与により軽微ではあるが防護される。特に感受性の高い細胞は防護剤を用いても用いなくても障害の極期に至るまでに大部分は死滅する。併し、この少数の残存した細胞の数に差があれば、之らより再生される組織の回復の速度は残存した細胞数の比によつて著明な差を生じ得ると思うのである。

この考え方は、本実験に於いて骨髄に於ける赤芽球、幼若顆粒球或は小腸の腸腺基底細胞等放射線感受性が高く、再生能力が強い細胞にこの現象が強く現れているのに符合する。

以上で最初の照射前に使用する放射線防護剤が、放射線障害を最初から軽減すると言う推論は成立つと考えられる。

次にAET, ACTは本実験で肝組織に於ける効果は障害像が著明に認め得なかつたので防護効果も判定し得なかつたが、他の骨髄、脾、臍丸、小腸に於いては防護効果を認めたので、正常な各

組織は同様に防護されると考えられる。之は勝原¹²⁾、岡村¹³⁾の生存率曲線を見ても、障害の各時期に於いて常にAET及びACT使用群は非使用群より生存率が高いのに一致する。腫瘍組織に就いては次章に於いてのべる。

次に照射後に用いる障害回復剤について検討する。

V.K.については、放射線増感物質と言う説もあるが、放射線の作用を弱めたと言う報告も多数ある(文献的考察の項参照)。本実験に於いては組織学的検索を行った5つの臓器の中、骨髄と脾に於いて、初期の放射線障害の防護は著明でなかったが、回復を軽度に進進していた。

従つて先の照射後に用いる放射線障害回復剤は初期の障害は強く現れても回復を促進すると言う推論は成立する。

V.K.は早川²²⁾の報告によると照射後1回の投与では効果を示さず、照射後毎日或は隔日の連続投与により有効なのであるから照射24時間後に効果を現さなかつたのは当然である。V.K₃は本実験に於いて小腸、睾丸ではX線に対する防護作用も障害回復促進作用も認めなかつたがV.K.は肝に於けるプロトピン生成に必要な物質である⁸⁷⁾と言われている如く細網内皮系に賦活作用があるのではないと思われる。又早川²²⁾の600r及び700r照射マウスの生存率曲線によればV.K₄投与群は非投与群に比し6~8日までは生存率が低く、其れ以後に高くなつていゝのを見ても血液障害死を防いでいると思われる。

同様の事はAC-17に就いても考えられる。

以上の如く、AET, ACT, AC-17, V.K₃は何れも放射線障害に対して有効である事が認められたのであるが、AET, ACTは毒性が強く、直ちに人体に應用する事は出来ないから臨床的に用いるには更に工夫を要する。AC-17, V.K₃は放射線障害に対する作用は前2者に比して弱いが人体にそのまま投与出来る利点がある。

第3章 エールリツヒ 腹水癌皮下腫瘍のX線照射に及ぼすAET, ACT, AC-17, V.K₃の影響

AET, ACT, V.K₃ AC-17が放射線障害の防護或は回復促進をする事は第2章第1節文献的考

察の項で述べた様に数多くの報告があり、殆んど疑義のない所である。

以上は正常な組織についての放射線防護或は障害回復促進作用であつたが、腫瘍に対してX線照射を行う場合に之等薬剤を使用すればX線の効果を弱めるか否かは、我々が実際に放射線治療を行う腫瘍患者に之等薬剤を使用する際に重要な問題となる。

この問題を解明する1つの手段として、エールリツヒ腹水癌をマウスの皮下に移植して得た固形腫瘍を用いて、X線照射と共に之等薬剤を投与し、X線の効果を減弱するか否かを腫瘍発育率及び組織学的所見によつて検討した。本実験の中腫瘍発育率については既にChemotherapia⁸⁸⁾に発表した。

第1節 文献的考察

AET, ACT

AET, ACT共にSH基を有する化合物であるが、先づSH化合物自身が細胞分裂に対して、促進的に作用するか或は抑制的に作用するかを文献的に考察して見る。

SH化合物が細胞分裂を促進した報告には、Hofmann⁶⁸⁾のHordeum及びUrodelenlarvenの角膜細胞に対してCysteineを用い、細胞分裂を亢進させたと言う報告及び、櫻井⁶⁹⁾のCysteineにより吉田肉腫の細胞分裂が軽度に増加の傾向を示したと言う報告がある。

又抑制的に作用したと言う報告としては、Baldini⁴⁾は細菌に対してCysteamineを用いBacq³⁾は豌豆の芽の生長にCysteamine溶液を用いて生長抑制を認めたが、腫瘍組織に対する之等薬剤の作用と必ずしも同一視することは出来ないであろう。

Herve⁷³⁾はCysteamineは移植腫瘍に対しては、何ら変化を与えなかつたと報告している。

さて、腫瘍にX線照射した場合にSH化合物を投与するとX線の効果が減弱されるか否かに就いての文献であるが、Cohen等³⁰⁾はC₃Hマウスの移植乳癌に7500r局所照射を行つて、其の治癒率を検べたが、対照の治癒率100%に対して、Cysteamineを照射の前日、直前、翌日に2.5mg/mou-

seづ、用いた群は92%の治癒率であり、この場合 Cysteamine の防護作用はなかつたと報告している。

又反対の報告も多い。Cohen⁷⁴⁾等は C₃H マウスの移植乳癌に AET 及び 5-HT, を用い、島⁷⁵⁾は エールリツヒ腹水癌に Cysteine を用い、Hall⁷⁶⁾はマウスの自然発生の乳癌に Cysteine を用い、Storaasli⁷⁷⁾はラツテのリンパ肉腫に Cysteine を用い、櫻井⁶⁹⁾はラツテ吉田肉腫に Cysteine を用い、Bäumer⁷⁸⁾はマウスの腹水癌細胞をキニューベツトに取り Cysteine 溶液を加えて照射し、いずれも X線の効果を弱めたと報告している。

併し O'Gara⁷⁹⁾は ³⁵S にてラベルした AET を用い、組織アウトラチオグラフィーを行つて、AET の体内分布を検べたが、AET が最も多く集まるのは肝組織であり、皮下腫瘍及びその肝転移では AET の濃度は低かつたと報告している。

V.K, AC-17

V.K 自身の腫瘍に及ぼす影響としては、Mitchell²⁶⁾²⁷⁾⁸⁰⁾⁸¹⁾の組織培養した線維芽細胞及び人体癌について Synkavit (V.K₄) が抑制的に作用としたとの報告があり、又島³⁵⁾もエールリツヒ腹水癌につき V.K₃ 50mg/kg 6日間腹腔内注射が軽度の分裂抑制作用を持つことを認めたが皮下注射では抑制作用はなかつたと報告しているが、V.K には腫瘍発育抑制作用はないと主張する人々も多い。即ち浅原⁸³⁾, Skipper, Stock, Boyland, Gellhorn 等で其等の報告については浅原⁸³⁾の論文に概説してある。

腫瘍に対する X線の効果に及ぼす V.K の影響は、Mitchell は V.K₄ が X線に対して増感作用があると主張したが、Cohen等³⁰⁾は C₃H マウスの移植乳癌に 7500r X線局所照射を行つて Synkavit (V.K₄) 0.5mg を照射前 4日間用い、X線照射のみの対照群が 100%治癒したのに対して、V.K₄ 使用群は 50%の治癒率で、V.K₄ には増感作用はなく、防護作用があると Mitchell を批判している。併し島³⁵⁾はエールリツヒ腹水癌マウスに V.K₃ を用い、50mg/g 腹腔内照射前投与と 300r 腹部局所照射との併用を 4 回行い、生存日数には差がなかつたと報告している。

AC-17 に関しては入江・吉田等⁴²⁾の悪性腫瘍放射線治療患者に V.K₃ 及び V.K₄ を用いて末梢血白血球の変化を見た報告及び川原⁴³⁾の悪性腫瘍患者の放射線治療の際の宿醉を防いだ報告はあるが、AC-17 の腫瘍発育に及ぼす影響或は腫瘍に対する X線の効果に及ぼす影響に関する報告は筆者の知る限りではない様である。

第 2 節 エールリツヒ腹水癌皮下腫瘍発育率に及ぼす AET, ACT, AC-17, V.K₃ の影響

第 1 項

X線一時局所照射 (第 1 実験)

実験方法

実験動物：体重約 20g の ddN 系雄マウスを同一飼料により 10日間飼育した後に実験に供した。実験動物群は次の 10群とし各群 10頭づゝにした。

1. 照射 A C T 群
2. 照射 A E T 群
3. 照射 V.K₃ 群
4. 照射 AC-17 群
5. 照射無処置群
6. 非照射 A C T 群
7. 非照射 A E T 群
8. 非照射 V.K₃ 群
9. 非照射 AC-17 群
10. 非照射無処置群

実験腫瘍：エールリツヒ腹水癌を 0.1cc マウスの右下肢皮下に移植し、生じた固形腫瘍が移植後 8 日目に 10×10mm～17×17mm になったものを選び X線照射を行つた。

照射方法及び照射条件

マウスを 2mm の鉛板で蔽つた木箱に入れ、腫瘍が移植してある右下肢のみを箱より外に引きだして、その照射条件で X線局所 1 時照射した。線量 700r, 管電圧 200kVp 管電流 1.5mA, 濾過板 1.5mm Cu + 0.5mm Al, F.S.D 45cm, 線量率 47.7 r/min.

薬剤投与量と投与方法

防護剤は第 2 章第 2 節実験方法の項で述べた薬品を用いた。

A C T (trans) $\frac{LD_{50}}{2} = 0.21\text{mg/g}$ 照射前 30 分に 1 回皮下注射

A E T $\frac{LD_{50}}{2} = 0.32\text{mg/g}$ 照射前30分に1回皮下注射

V.K₃ 0.5mg/mouse を照射後30分より始め実験終了まで毎日1回皮下注射

AC-17 0.5mg/mouse を照射後30分より始め実験終了まで毎日1回皮下注射

非照射の各群は照射した各群と同量の各防護剤を同時刻に注射した。

腫瘍の発育率は

$$\text{発育率} = \frac{\text{照射後3週間目の腫瘍大}}{\text{照射時腫瘍大}}$$

を以つて現す。尚腫瘍大は腫瘍の下肢軸に沿つた径と、之に直角な径とを各々3回づゝ測定し、夫々の平均値をもつて両径の長さとし、両径の積を以つて腫瘍大とした。

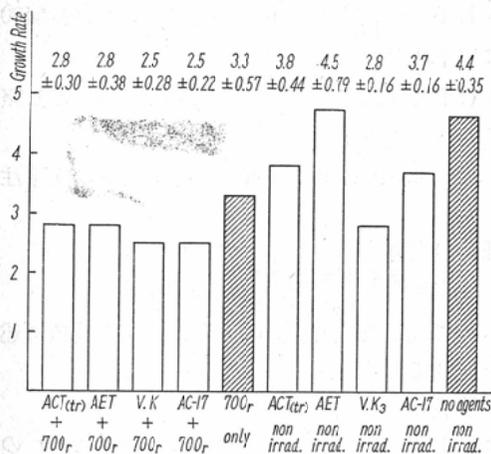


Fig. 1 Growth Rates of Ehrlich Subcutaneous Tumors(3 weeks after single dose irradiation of 700 r)

実験成績

エールリ ッヒ腹水癌皮下腫瘍は 700r 1時局所照射により縮小又は消失したものはなく、全例とも増大したが、各群間にその発育の差が認められた。

Fig.1 の如く、照射3週間後の腫瘍発育率は、非照射無処置群に比して照射無処置群の発育は遅れ、照射A E T群、照射A C T群、照射 V.K₃群、照射 AC-17 群のいづれも、1%以下の危険率を以て、非照射無処置群とは有意の差を生じ、

照射無処置群とは差がなかつた。従つて之等の薬剤はエールリ ッヒ腹水癌皮下腫瘍に対するX線の効果を減弱しなかつたと言える。

非照射の各群では非照射 V.K₃群を除き他の各群は非照射無処置群と有意の差はなかつた。非照射 V.K₃群のみは本実験では発育が遅れ非照射無処置群と有意の差を生じた。

第2項

X線1時局所照射(第2実験)

第1項の実験を確かめる意味で、防護剤の中ではA C T、恢復剤では V.K₃を選び全く同様な実験を動物数を増して行つた。(第6表参照)

Table 6 Growth Rates of Ehrlich Subcutaneous Tumors (Single dose irradiation of 700 r)

	Number of Mouse	Growth Rates		
		1 week	2 weeks	3 weeks
700 r+ACT	35	1.7±0.07	2.9±0.13	3.7±0.17
700 r+V.K ₃	34	1.7±0.07	2.8±0.11	3.8±0.19
700 r only	33	1.9±0.08	3.2±0.13	3.9±0.18
ACT non irradi.	25	1.9±0.07	3.3±0.15	4.3±0.26
V.K ₃ non irradi.	23	2.0±0.09	3.5±0.18	4.3±0.19
no agent, non irradi.	28	2.5±0.15	3.9±0.24	4.8±0.27

実験方法

実験動物: ddN 系雄マウス、体重約20g

実験腫瘍: 第1項の第1実験と同様なエールリ ッヒ腹水癌皮下腫瘍

照射方法及び照射条件: 第1項の第1実験同様に腫瘍移植下肢の 700r 1時局所照射。

薬剤投与方法:

A C T: 0.21mg/g 照射前30分に1回皮下注射

V.K₃: 0.5mg/mouse 照射後30分より始め実験終了まで毎日1回皮下注射

実験成績

Table 6 及び Fig. 2, Fig. 3 の如く、大体第1実験と同様な結果を得た。

各群とも腫瘍は増大したが、照射3週間後の発育率は、非照射無処置群に比して、照射無処置

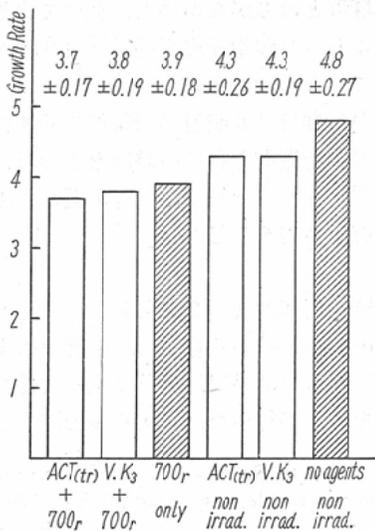


Fig. 2 Growth Rates of Ehrlich Subcutaneous Tumors (3 weeks after single dose irradiation of 700 r)

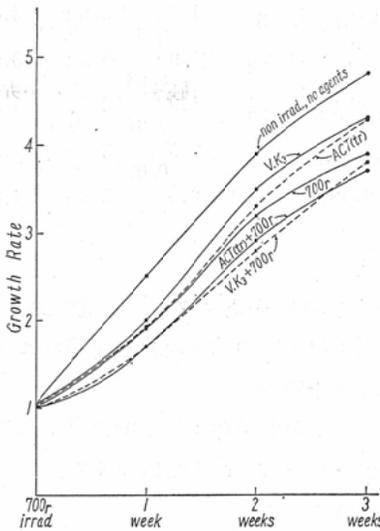


Fig. 3 Growth Rate Curve of Ehrlich Subcutaneous Tumors (single dose irradiation of 700 r)

群, 照射 A C T 群, 照射 V.K₃ 群は明かに小さく 0.1%以下の危険率を以つて有意の差を認めた. 非照射無処置群と, 非照射 A C T 群, 非照射 V.K₃ 群の間には有意の差は認められなかつた. 従つて之等薬剤は何れもエールリッヒ腹水癌皮

下腫瘍に対する X 線の作用を減弱しない事が確かである.

第 3 項 X 線分割局所照射

実験方法

実験動物及び実験腫瘍は第 1 項に於けるものと同一のものを用いた.

X 線照射方法は第 1 項の実験と同一の方法を用いたが, 今回は線量 200r を毎日 1 回, 第 1 項の実験と同一条件で照射し, 7 日間続けて実験を終了した.

薬剤投与方法

薬剤は A E T, A C T (trans) V.K₃ を用い, A C-17 は V.K₃ と同様な回復剤であるので本実験では除いた.

投与量, 投与方法は次の様にした.

A E T $\frac{LD_{50}}{10} = 0.064mg/g$ 毎日照射前 30 分に皮下注射

A C T (trans) $\frac{LD_{50}}{10} = 0.042mg/g$ 毎日照射前 30 分に皮下注射

V.K₃ 0.5mg/mouse 毎日照射後 30 分に皮下注射

腫瘍の発育率は

発育率 = $\frac{\text{照射開始後 7 日目の腫瘍大}}{\text{初回照射時腫瘍大}}$ を以つて現した. 腫瘍大の測定の方法は前項に述べた通りである.

実験成績

エールリッヒ腹水癌皮下腫瘍に, 毎日 200r の X 線分割照射を 7 日間繰返し行つたが, 腫瘍は全例とも前実験と同様に, 縮小又は消失したものはなく, 全て増大した.

照射開始後 7 日目の腫瘍の発生率は Fig. 4 に示す通りである.

照射無処置群, 照射 A E T 群, 照射 V.K₃ 群, 照射 A C T 群はいずれも非照射無処置群より発育率は小さく, 之等照射各群とも非照射無処置群との発育率の差は 1%の危険率を以つて有意義であつた.

又照射無処置群と, 照射 A E T 群, 非照射 A C T 群, 照射 V.K₃ 群と非照射無処置との間には有意の差はなかつた.

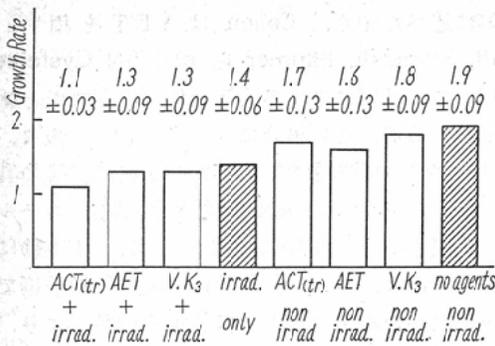


Fig. 4 Growth Rates of Ehrlich Subcutaneous Tumors (at the 7th day of experiment: given dose 200 r daily)

非照射 A E T 群, 非照射 A C T 群, 非照射 V.K₃ 群と非照射無処置群との間にも有意の差はなかった。

X線分割照射の実験でも AET, ACT, V.K₃ はいずれも エールリッヒ腹水癌皮下腫瘍に対する X線の効果を減弱しないと言える。又之等防護剤はいづれも, 単獨投与では制癌作用はないと言える。

第3節 組織学的検索

実験方法

第2節, 第1項の実験と同様に, エールリッヒ腹水癌皮下腫瘍に 700r 1時照射を行い, 同様な方法で以て, A E T, A C T (trans) を照射前30分に1回だけ皮下注射し, V.K₃ を照射後30分より以後毎日1回皮下注射を行った。AC-17 は V.K と同様な作用をもつので除いた。動物は,

- 照射 A E T 群
- 照射 A C T 群
- 照射 V.K₃ 群
- 照射無処置群
- 非照射 A E T 群
- 非照射 A C T 群
- 非照射 V.K₃ 群
- 非照射無処置群

に分け, 各群2頭づゝとした。

照射後21日目に全例屠殺して, 腫瘍摘出し, フォルマリン固定, ヘマトキシリン, エオジン染色を行い組織学的検索を行った。

実験成績

非照射無処置群

腸瘍の辺縁部は, 癌胞集形成はあまり定型的ではなかったが, 周囲の筋組織或は脂肪組織の中に浸潤性発育を示している。被包化の傾向は少く, 腫瘍組織の外縁には軽度の線維芽細胞, 白血球浸潤が認められるが, 膠原線維の発達は弱い。間質における血管の発達は弱い。腫瘍細胞は, 核がかなり大きく, 核小体は, 明瞭であり, 濃染された核が多数認められた。核の多形性も強い。又活潑な細胞分裂像が見られた。

中心部は広範囲に壊死に陥り, 核破片のみが認められる。

照射無処置群

腫瘍組織の辺縁部は被包化の傾向が著明で, 腫瘍組織に接して, 線維芽細胞, 膠原線維の出現が著しく, 白血球, 円形細胞の浸潤も著明であった。腫瘍細胞の周囲組織への浸潤性発育は認められなかった。腫瘍細胞には退行変性が著しく, 核濃縮, 空胞化が, かなり著明であった。核分裂, 濃染核は少く, 辺縁部の腫瘍組織の幅が非照射無処置群に比して狭かった。

中心部は非照射無処置群と同様に広範囲に壊死に陥っていた。

照射 A E T 群, 照射 A C T 群, 照射 V.K₃ 群

各群共, 辺縁部では, 照射無処置群と同様に被包化の傾向は強く, 周囲組織への腫瘍細胞の浸潤性発育は認められなかった。照射 A E T 群, 照射 A C T 群では腫瘍細胞の核の染色度は, 照射無処置群より高い様でもあったが著明な差ではなかった。

中心部は, 各群とも同様に広範囲に壊死に陥っていた。

非照射 A E T 群, 非照射 A C T 群, 非照射 V.K₃ 群

組織所見は, 非照射無処置群と全く同様な所見であり, 被包化の傾向は少く, 周囲組織への腫瘍細胞の浸潤性発育が認められた。

第4節 総括

1. エールリッヒ腹水癌皮下腫瘍に 700r 1時局所照射と共に, AET, ACT, V.K₃ AC-17 を投

与した実験では、照射後21日目の腫瘍発育率に於いて照射AET群、照射ACT群、照射V.K₃群、照射AC-17群は、いずれも非照射無処置群より腫瘍発育率は小さく、照射無処置群と差がなかった。

2. 非照射AET群、非照射ACT群、非照射V.K₃群、非照射AC-17群の腫瘍発育率は、非照射無処置群のそれと差がなかった。

3. 上記皮下腫瘍に毎日200r 7日間の分割照射してAET, ACT (trans), V.K₃を用いた実験でも、照射後7日目の腫瘍発育率に於て、前実験と同様に照射AET群、照射ACT群、照射V.K₃群の腫瘍発育率は、非照射無処置群の発育率より小さく、照射無処置群と差がなかった。

4. 非照射AET群、非照射ACT群、非照射V.K₃群の腫瘍発育率は非照射無処置群の発育率と差がなかった。

5. 組織学的検索では、700r 1時局所照射により、上記皮下腫瘍は、著明な被包化の傾向を示すが、照射AET群、照射ACT群、照射V.K₃群に於ても、著明な被包化の傾向を失はなかった。

第5節 考 按

第3章、第1節の文献的考察の項で既述した如く、AET, ACT, V.K₃ AC-17にはそれ自体としては細胞分裂に対して著明な抑制作用も促進作用もない様である。従つてX線照射をしたエールリッヒ腹水癌皮下腫瘍の発育率に対する之等薬剤の影響は、之等薬剤自身の制癌作用或は癌発育促進作用によると言うよりも、寧ろ腫瘍に対するX線の作用を之等薬剤が減弱するか否かが主要な役割を果していると考えられる。本実験に於ても、非照射で之等の薬剤を投与した各群の腫瘍発育率が非照射無処置群と差がなかった事は、之等薬剤にはいずれも制癌作用、癌発育促進作用のいづれもなかった事を証明する。

さて、AET, ACT, AC-17, V.K₃が腫瘍に対するX線の効果を減弱するか否かであるが、本実験では生体正常組織で之等薬剤のX線防護効果を認めたのに反して、エールリッヒ腹水癌皮下腫瘍に於てはX線の効果を減弱しない結果を得た。

既に述べた如く、CohenはAETを用い、Hall, Storaasli, Bäumer 島, 櫻井等はCysteineを用いて、腫瘍に対するX線の作用を弱めたと報告しているが、その場合に用いた腫瘍は夫々、C₃Hマウスの移植乳癌、マウスの自然発生の乳癌、ラツテのリンパ肉腫、腹水癌細胞、エールリッヒ腹水癌、吉田肉腫であつたが、本実験に用いたのはエールリッヒ腹水癌の皮下移植腫瘍である。異つた結果を得たのは腫瘍の種類により、腫瘍組織への給血量或は周囲組織等が異つていて、腫瘍組織内での之等防護剤の濃度が異つているのであらうと推論される。

次に、防護剤の文献的考案に於いて述べた様に山口²³⁾はラツテの下肢に局所照射を行つてACTを用いX線の下腿骨発育障害を防護し得たのに反して、本実験では同じく下肢に移植したエールリッヒ腹水癌皮下腫瘍に対しては之等薬剤がX線の作用を弱めなかつた理由としては、正常組織より此の腫瘍組織には、之等薬剤が集り難いと言う事が考えられる。

この事に就いては既述した様にO'Gara等⁷⁹⁾は³⁵SにてラベルしたAETの体内分布を検べて、高濃度に集つた組織は、肝を始めとして腎、脾赤髓、骨髓等であり、皮下移植腫瘍及び其の肝転移では濃度は低かつたと言う報告がある。又入江、片山⁸²⁾も同様に³⁵SにてラベルしたAETを用いた実験で、エールリッヒ腹水癌皮下腫瘍には其の濃度が低かつた事を認めている。従つて本実験に於てエールリッヒ腹水癌皮下腫瘍組織では之等防護剤がX線の作用を弱めなかつたと考えられる。

又エールリッヒ腹水癌皮下腫瘍で薬剤の濃度が低いと思われる理由としては、この腫瘍には血液の供給量が少いであらうと言う事が考えられる。この腫瘍は非常に壊死に陥り易い腫瘍であり、既に組織学的検索の項で述べた様に腫瘍の中心部は広範囲に壊死巣を作り、辺縁部の腫瘍組織中にも血管の発達は弱い。従つてこの腫瘍組織には給血量少く、之等の薬剤の含有量も少いと考えられる。

人癌も、一般に比較的壊死に陥りやすい点ではエールリッヒ腹水癌皮下腫瘍と同様な傾向があり、之等薬剤投与によりX線の治療効果は減弱さ

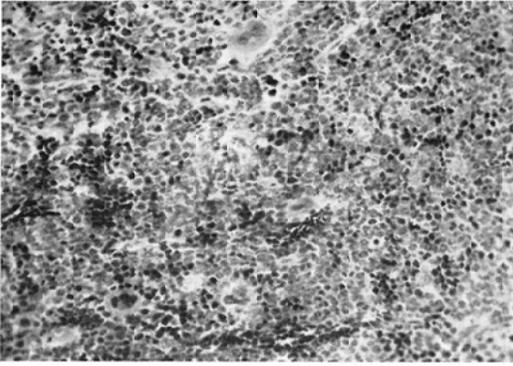


Fig. 5

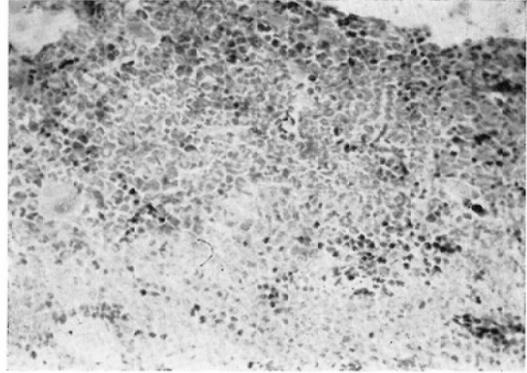


Fig. 6

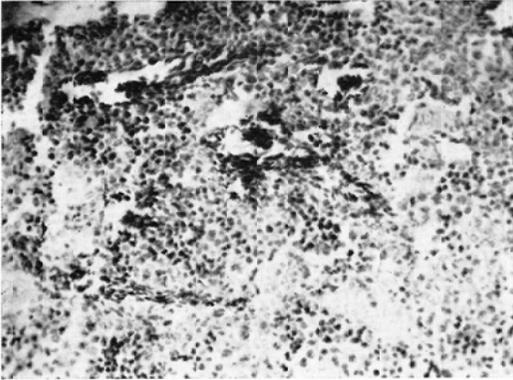


Fig. 7

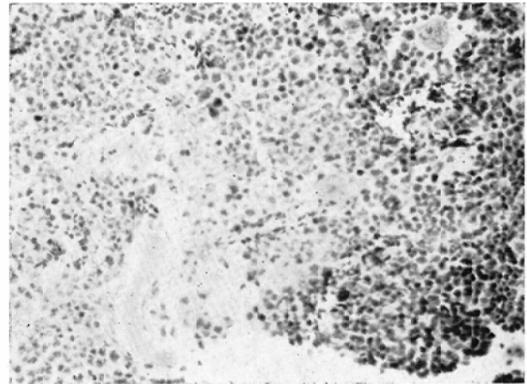


Fig. 8

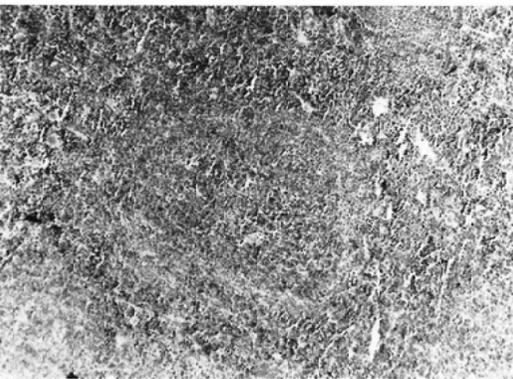


Fig. 9

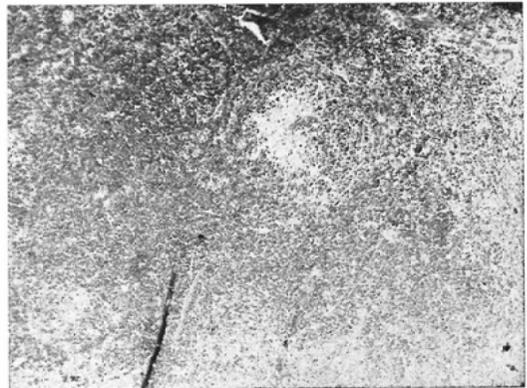


Fig. 10

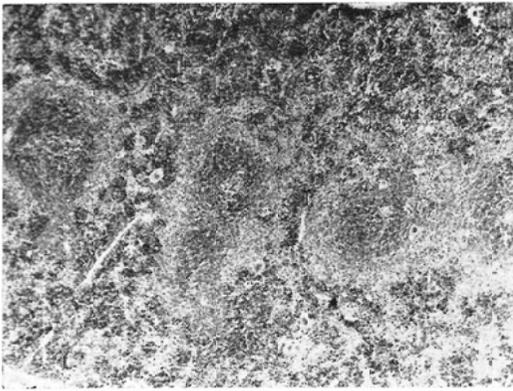


Fig. 11

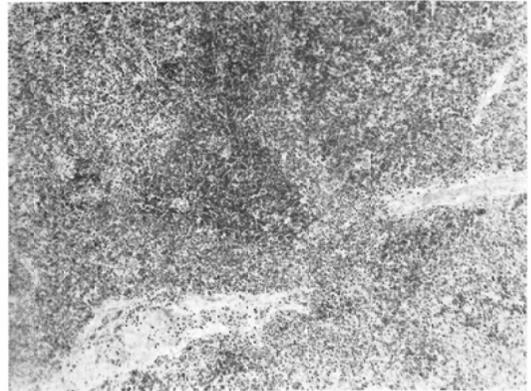


Fig. 12

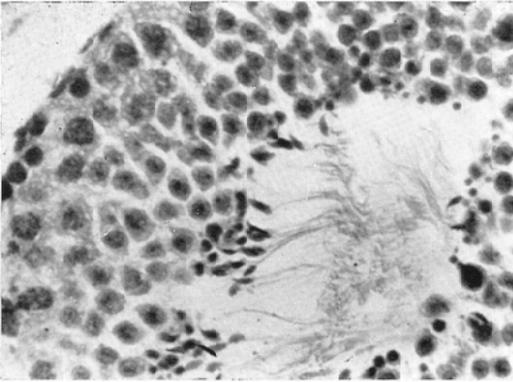


Fig. 13

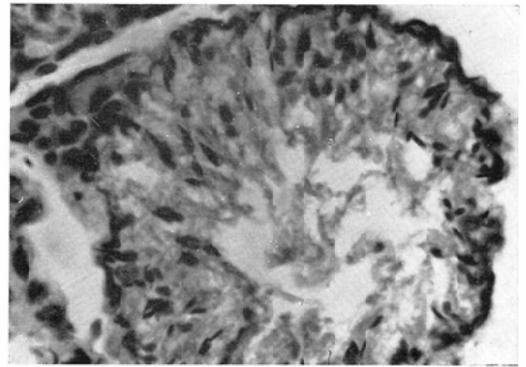


Fig. 14

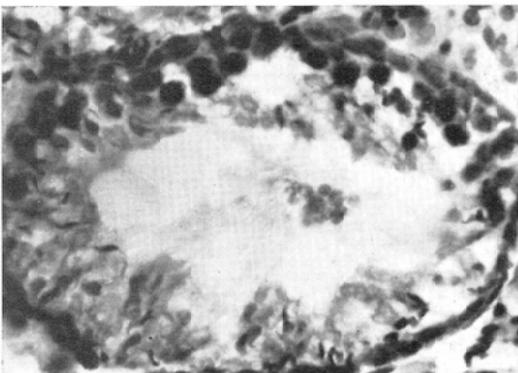


Fig. 15

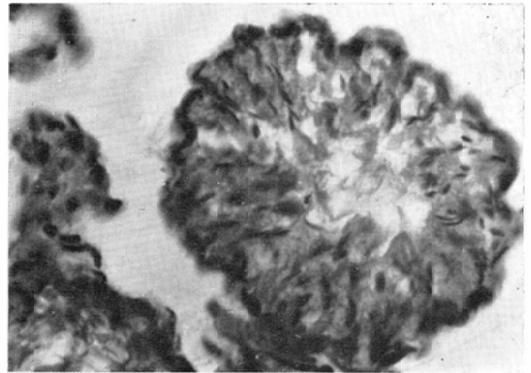


Fig. 16

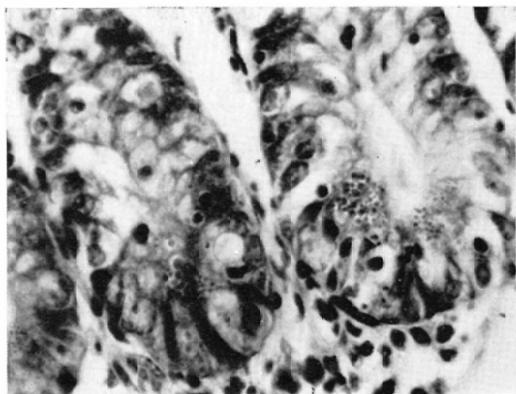


Fig. 17

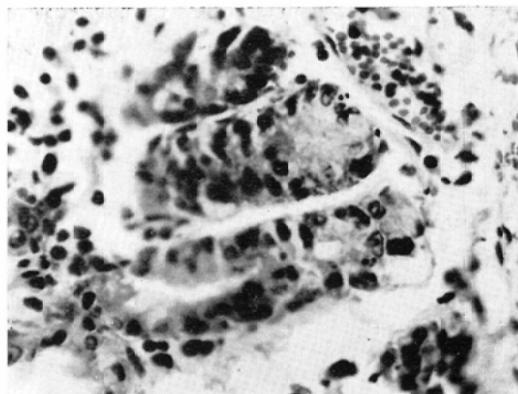


Fig. 18

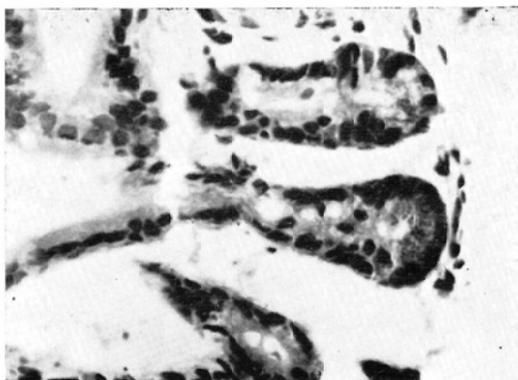


Fig. 19

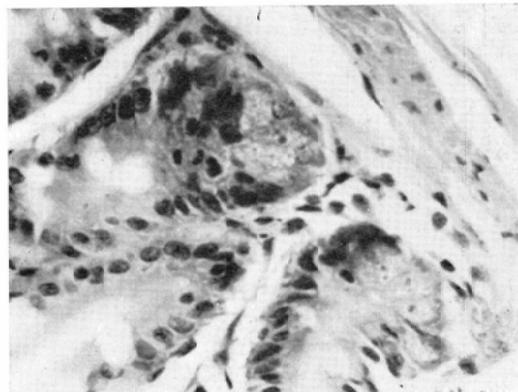


Fig. 20

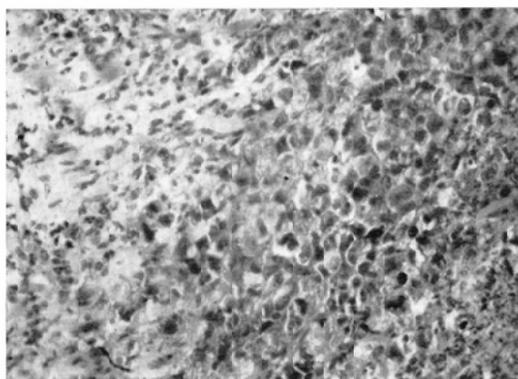


Fig. 21

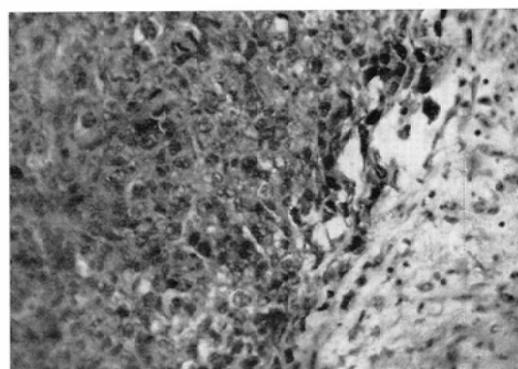


Fig. 22

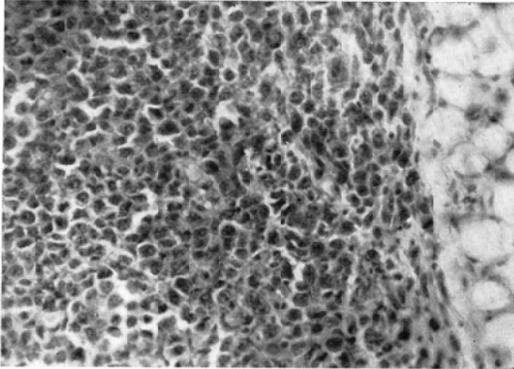


Fig. 23

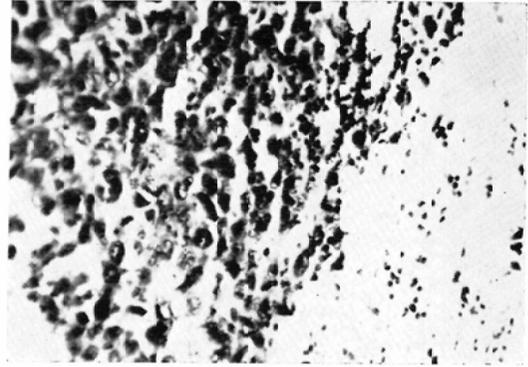


Fig. 24

- Fig. 5. Bone marrow, not irradiated, not medicated.
- Fig. 6. Bone marrow 24 hours after irradiation of 550 r without agent.
- Fig. 7. Bone marrow, 24 hours after irradiation of 550 r, previously treated with AET. Mature myelocytes are prominent. Young myelocytes and erythroblasts are more densely distributed as compared with 550 r without agent (Fig. 6).
- Fig. 8. Bone marrow, 24 hours after irradiation of 550 r, treated with AC-17 after irradiation. Young myelocytes are a few more as compared with 550 r without agent (Fig. 6).
- Fig. 9. Spleen, not irradiated, not medicated.
- Fig. 10. Spleen, 10 days after irradiation of 550 r without agent. In white pulp lymphocytes are markedly reduced and germinal centers are completely destroyed. In red pulp ectopic erythroblasts and myelocytes are also reduced.
- Fig. 11. Spleen, 10 days after irradiation of 550 r, previously treated with AET. Lymphocytes in white pulp and hematopoietic cells in red pulp are more densely distributed as compared with 550 r without agent (Fig. 10).
- Fig. 12. Spleen, 10 days after irradiation of 550 r, treated with AC-17 after irradiation. In red pulp, ectopic myelocytes and erythroblasts are more densely distributed as compared with 550 r without agent (Fig. 10).
- Fig. 13. Testis, not irradiated, not medicated.
- Fig. 14. Testis, 20 days after irradiation of 550 r, without agent. Spermatogonia and spermatocytes are completely depleted, but a few number of spermatids and spermia are still observed.
- Fig. 15. Testis, 20 days after irradiation of 550 r, previously treated with AET. Note the presence of a few number of spermatogonia and spermatocytes.
- Fig. 16. Testis, 20 days after 550 r, treated with V.K₃ after irradiation. Spermatogonia and spermatocytes are depleted.
- Fig. 17. Ileum, not irradiated, not medicated.
- Fig. 18. Ileum, 24 hours after 550 r, without agent. Marked degeneration is observed in epithelium of crypts.
- Fig. 19. Ileum, 24 hours after 550 r, previously treated with ACT. Epithelium of crypts is almost recovered.
- Fig. 20. Ileum, 24 hours after 550 r, treated with AC-17 after irradiation. Marked degeneration is observed in epithelium.
- Fig. 21. Ehrlich subcutaneous tumor, not irradiated, not medicated. Tumor cells invade the surrounding tissues.
- Fig. 22. Ehrlich subcutaneous tumor in 3 weeks after irradiation of 700 r, without agent. The tumor is somewhat circumscribed.
- Fig. 23. Ehrlich subcutaneous tumor in 3 weeks after irradiation of 700 r, previously treated with AET. The tumor is circumscribed as well as 770 r without agent (Fig. 22).
- Fig. 24. Ehrlich subcutaneous tumor in 3 weeks after irradiation of 700 r, treated with V.K₃ after irradiation. The tumor is circumscribed as well as 700 r without agent (Fig. 22).

れないであろうと考えられる。従つて之等の薬剤を放射線治療を行つている癌患者の放射線障害に対して用いるのは適当であると考えられる。

第4章 結 論

ddN 系雄マウスに 550r X線全身照射を行い、AET, ACTは照射前30分に皮下注射し、又AC-17, V.K₃は照射後毎日実験終了日まで皮下注射にて投与し、X線障害に対する之等薬剤の効果を骨髓、脾、辜丸、肝、小腸の組織学的変化より検索し、併せて、X線局所照射のエールリッヒ腹水癌皮下移植腫瘍発育抑制作用に及ぼす之等薬剤の影響を検べて次の結果を得た。

1) AET, ACTは骨髓、脾、辜丸、小腸のX線障害を軽度防護し、回復を著明に促進した。

2) AC-17, V.K₃は骨髓、脾の初期のX線障害を軽減する効果は著明でなかつたが、回復促進作用は軽度に認められた。辜丸、小腸に於いては、AC-17, V.K₃の防護効果は著明でなかつた。

3) 本実験に於ける方法では肝組織に於ける著明なX線障害像は認め得なかつたので之等薬剤の効果判定に至らなかつた。

4) AET, ACT, V.K₃, AC-17 はいずれも、X局所照射のエールリッヒ腹水癌皮下腫瘍発育抑制作用を減弱しなかつた。

5) X線局所照射はエールリッヒ腹水癌皮下腫瘍組織に被包化の傾向を生ずるが、AET, ACT, AC-17, V.K₃のいずれを併用しても、その傾向を消失しなかつた。

稿を終るに臨んで御懇篤な御指導並びに御校閲を賜つた恩師入江英雄教授に深甚な謝意を表すると共に、多大な御援助を戴いた癌研究所今井環教授並びに病理学教室遠城寺宗知助教授に併せて謝意を表します。

文 献

1) Patt, et al.: Science 110, 213, 1949. —2) Bacq: Science 117, 633, 1953. —3) Bacq: Strahlenther. 95, 215, 1954. —4) Baldini: Brit. J. Radiol. 29, 223, 1956. —5) Baldini: Brit. J. Radiol. 30, 271, 1957. —6) Langendorff: Strahlenther. 93, 281, 1954. —7) Langendorff: Strahlenther. 95, 233, 1954. —8) Langendorff: Strahlenther. 95, 535, 1954. —9) Langendorff:

Strahlenther. 99, 567, 1956. —10) Langendorff: Naturwissenschaften 43, 524, 1956. —11) Doherty et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 89, 312, 1955. —12) 勝原: 日医放誌19, 73, 1959. —13) 岡村: 日医放誌, 19, 2537, 1960. —14) Urso: Blood 13, 665, 1958. —15) Crouch Overman: Science 125, 1092, 1957. —16) 今田: 広島医学 12, 462, 1959. —17) Barron: Nickson ed. Symposium on Radiology: Wiley New York 216, 1952. —18) Dickens: Radiation Research 14, 308, 1961. —19) Dickens: Radiation Research 15, 594, 1961. —20) Taguchi: J. Am. Chem. Soc. 78, 1464, 1956. —21) 入江, 田口: 日医放誌, 18, 689, 1958. —22) 早川: 福岡医誌, 49, 1186, 1958. —23) 山口: 福岡医誌, 49, 1435, 1958. —24) 胡田: 福岡医誌, 50, 4498, 1959. —25) 浜田: 福岡医誌, 50, 607, 1959. —26) Mitchell: Natur 160, 98, 1947. —27) Mitchell: Brit. J. Cancer 2, 351, 1948. —28) Mitchell: Brit. J. Cancer 7, 313, 1953. —29) El-Tabey Shehata: Radiation Research 15, 78, 1961. —30) Cohen: Brit. J. Radiol. 32, 18, 1959. —31) Fritz-Niggli: Fortschr. Röntgenst. 86, 477, 1957. —32) 入江, 早川: 実験治療, 312, 85, 1958. —33) 樋口: 日医放誌, 17, 271, 1957. —34) Ellinger: Radiation Research 6, 355, 1957. —35) 島: 日医放誌, 18, 516, 1958. —36) 佐藤繁夫: 内科の領域, 3, 126, 1955. —37) 平川: 日医放誌, 19, 832, 1959. —38) 井口: 外科の領域, 5, 358, 1957. —39) 栗田: 外科の領域, 5, 45, 1957. —40) 井村: 臨床と研究, 34, 339, 1957. —41) 樋口: 日医放誌, 16, 1229, 1957. —42) 入江, 吉田: 癌の臨床, 4, 449, 1958. —43) 川原: 産科と婦人科, 24, 919, 1957. —44) Bloom: Bone marrow: in Histopathology of irradiation from external and internal sources. McGraw Hill Book Comp. Inc. 162, 1948. —45) 福島: 日医放誌, 10, 7, 1950. —46) 山崎: 九血会誌, 9, 475, 1959. —47) 松浦: 医学研究, 25, 213, 1955. —48) 天野: 日医放誌, 15, 1106, 1956. —49) Rosenthal: Am. J. Physiol. 166, 15, 1951. —50) Hartweg: Strahlenther. 100, 259, 1956. —51) Patt: Blood 5, 758, 1950. —52) 松本: 日医放誌, 11 (8) 41, 1951. —53) 伊東: 日医放誌, 14, 685, 1955. —54) 伊東: 日医放誌, 14, 755, 1955. —55) 伊東: 日医放誌, 15, 132, 1956. —56) 伊東: 日医放誌, 15, 897, 1956. —57) Hagen: Strahlenther. 107, 426, 1958. —58) 宮城: 医学研究, 25, 471, 1955. —59) Minnie Heller: The Spleen: in Histopathology of irradiation from external and internal sources. McGraw Hill Book Comp. Inc. 550, 1948. —60) Wang: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 101, 218, 1959. —61) Rough: Radiation Research 7, 184, 1957. —62) Grosch: Radiation Research 12, 146, 1960. —

- 63) Pohle: Acta Radiol. 13, 117, 1932. —64) Rhoades: Structures accessory to the Gastrointestinal tract. in Histopathology of irradiation from external and internal sources. Mc Graw Hill Book Comp. Inc. 541, 1948. —65) Pierce: The gastrointestinal tract: in Histopathology of irradiation from external and internal sources. Mc. Graw Hill Book Comp. Inc. 502, 1948. —66) Desaive: Experimentia 11, 242, 1955. —67) Maisin: Fed. Proc. 19, 356, 1960. —68) Hofmann: Stralther. 96, 1, 1955. —69) 桜井: 日医放誌, 16, 497, 1956. —70) Tsuzuki Am. J. Roentgenol. Rad. Therapy & Nuclear Med. 16, 134, 1926. —71) Bacq: Acta Radiol. 41, 47, 1954. —72) Bacq: Acta Radiol. 41, 59, 1954. —73) Herve: Sondrbände zur Stralther. 32, 10, 1953. —74) Cohen: Brit. J. Radiol. 35, 200, 1962. —75) 島: 日医誌放, 18, 137, 1958. —76) Hall: Canser Research 12, 787, 1952. —77) Storaasli: Cancer 6, 1244, 1953. —78) Bäumer: Stralther. 92, 25, 1953. —79) O'Gara: Fed. Proc. 18, 429, 1959. —80) Mitchell: Experimentia 5, 293, 1949. —81) Mitchell: Brit. J. Cancer 6, 305, 1952. —82) 入江, 片山: 昭和36年度総合研究「放射線の化学的防禦に関する研究」研究報告, 39. —83) 浅原: 福岡医誌, 48, 672, 1957. —84) Kimball, Doherty: Radiation Research 7, 1, 1957. —85) Doherty, Shapira: Radiation Research 7, 13, 1957. —86) Shapira, Doherty: Radiation Research 7, 22, 1957. —86) Fruton: The Group of K Vitamins: in General Biochemistry 2 ed New York. John Wiley & Sons. Inc. 667, 1958. —88) Irie, Yoshihara: Chemotherapia 3, 176, 1961.