



Title	LeykによるマウスX線障害の予防並びに治療
Author(s)	江崎, 治夫; 船岡, 宏明
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1963, 23(9), p. 1062-1067
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/16702">https://hdl.handle.net/11094/16702</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## Leyk によるマウス X 線障害の予防並びに治療

広島大学原爆放射能医学研究所臨床第二部門  
江崎 治夫 船岡 宏明

(昭和38年10月11日受付)

Effects of Leyk for Roentgen damage in mice.

By

Haruo Ezaki and Hiroaki Funaoka

Surgical department, Research institute for Nuclear medicine and biology.  
Hiroshima University.

We have observed the protective and restorative effects of Leyk one of the cysteine delivate, against X-ray irradiation damage. The influence of this agent on 4 point, survival rate, appearance, body weight and leucocyte counts.

1) Administration of Leyk showed the increase in body weight of mice.

2) Leyk also showed increase in leucocyte counts, but This phenomenon continued no more than 10 days. There is no case of leucocytosis caused by administration of Leyk.

3) Among the mice of A group, irradiated 50 r/day 10 times, there are sufficient protective effects with Leyk which was initiated on the first day of irradiation.

In A-(2) group, which was started administration of Leyk from 6 days after irradiation, we observed a little restorative effects.

4) In B group, irradiated 450 r once, we have seen best results by administration of Leyk simultaneously started on date of irradiation.

5) We observed little restorative effects of Leyk in the mice of C group, irradiated 650 r once. But in C-(4), C-(5) group, which continuously administered Leyk from 5 or 10 days before exposure, there were remarkable protective effects in mice.

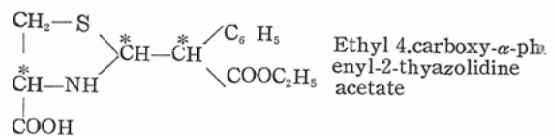
There are protective and restorative effects of Leyk in low dose irradiation in mice, but we have seen only protective effects in higher dose irradiation.

悪性新生物に対して放射線療法を施行する際、問題とされるものゝ一つに白血球減少症がある。此の対策として従来種々の薬物が用いられて来たが、それ等は何れも未だ充分にその目的を達しているとは云い得ない。

最近我々は Leyk の提供をうけ、動物実験の結果、本剤が X 線照射時の白血球減少症に勝れた効果を示す事を認めたので、以下その成績を報告

する。

§ Leyk の構造式及化学的特性



\* 印部 3 個の不齊炭素原子の存在により、異性体が存在する。その 1 つは、ソヴィエトに於て、既

に1958年より白血球減少症に用いられレイコーゲンと命名されている物質であるが<sup>1)2)</sup>、我々が今回入手したのは他の異性体と考えられる。融点 159~160°C, 水, アルコール, アセトン, エーテル及び生理的食塩水に不溶, PH 8以上のNaOH水溶液に可溶の物質である。

§ 実験方法

1) 使用薬剤

4% C.M.C. 溶液を調製, 之に Leyk を25mg/ccとなる様に加えて研和し, 懸濁液として使用した。

2) 投与方法

上記の懸濁液 0.2cc (Leyk として5mg) /日を強制的に経口投与, 照射4週後断頭処理迄続けた。

3) 投与器具

ツ反応用2cc注射筒に歯科用水銃の先端の全金属製カテーテルを装着して使用した。

4) 実験動物

ddN 系6週, 体重18~22gr. のマウス75匹を使用した。雌雄混合せる為乱数表を用いて抽出し各5匹宛15群とした。

5) X線照射条件

180KV, 8mA, T.S.D.=65cm  
濾過板: Al 0.5mm Cu 0.5mm  
空中線量 17r/分

6) 組分け

A群 50r/日, 10回照射を施行せる群  
前記各5匹の subgroup 3組を使用。

①群 照射開始と同日より Leyk 投与を開始せる群。

②群 照射開始後6日目より Leyk 投与を開始せる群。

③群 X線照射のみ施行せる群。

B群 450r 1回照射を施行せる群  
各5匹の subgroup 5組を使用  
①, ②, ③はA群と同じ組分け。

④群 照射5日前より投与を開始せる群

⑤群 照射10日前より投与を開始せる群

C群 650r 1回照射を施行せる群

各5匹の subgroup 5組を使用  
組分けはB群と全く同様である。

註i) X線は全身照射

註ii) Leyk 投与は5mg/日, X線照射(開始)後28日目の断頭処理迄続けた。

D群 対照(X線照射を施行せざる群)

各5匹の subgroup 2組を使用

①群 Leyk 5mg/日28日間投与せる群

②群 無処置群

§ 効果判定

1) 照射4週後の生存率

2) マウスの外観による体調の変化

3) 体重変動

4) 白血球数変動

3)及4)は何れも処置を加える前を100とした百分率で比較した。

以上4点を判定規準とし, 照射(開始)後4週迄観察, 生存せるものは断頭処理した。

§ 実験成績

a) 基礎実験: Leyk のマウスに対する影響

1) 生存率: D群①②共全例生存

2) 外観的体調: D群①②共体調の不調を示す徴候はみられない。

3) 体重: Fig. 1 に示される如く投与開始9日目でD①群の体重増加率はD②群のそれを上回る。

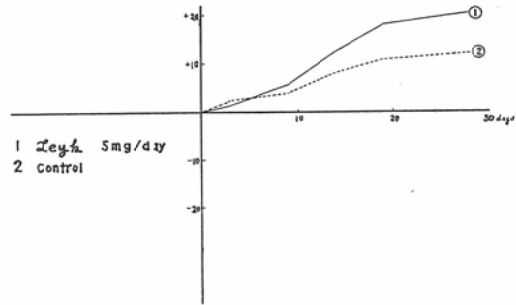


Fig. 1. Effect of Leyk for body weight

4週間目では 112: 120と明らかな開きを示す。

即ち Leyk は体重増加作用を有するものと認められる。

4) 白血球数: Fig. 2 にみられる如く投与開始

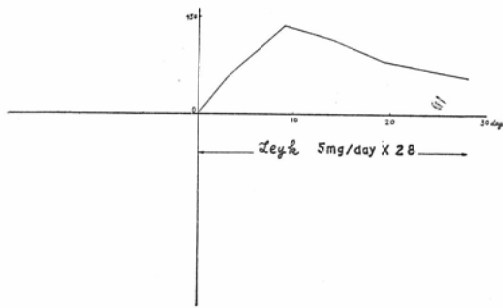


Fig. 2. Effect of Leyk for leucocyte counts

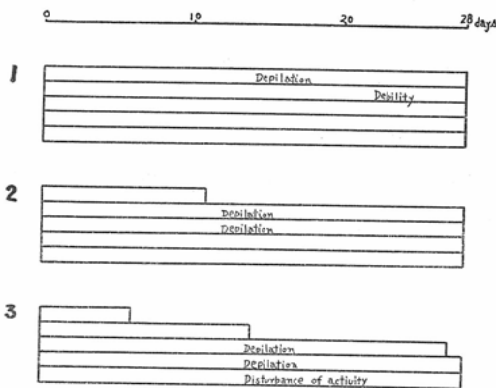


Fig. 3. Survival rate, A group.

後漸増して9日目 145.8%と著明な増加を示す。しかしその後次第に減少し4週目では 119.2%となる。即ち Leyk は白血球増加傾向を示すが、或時期以後は再び下降し、投与前の数値と著しい差はみられなくなってくる。

b) 実験成績

A群：50r/日10回照射群

1) 生存率：Fig. 3 に示される如くAの①群は4週全例生存、A②群は照射開始後11日目に1例死亡、A③群は6日、14日、27日目に各1例づつ死亡している。

A①= 100%

A②= 80%

A③= 40%

2) 外観的体調：生存例に於て4週間後断頭する際A③は生存2例共脱毛、動作緩慢等の体調の焦衰を示す徴候が見られるのに対し、A②では4例中2例、A①では5例中2例に同様の徴候がみられ、他は殆ど健常なマウスD②群と同様の外

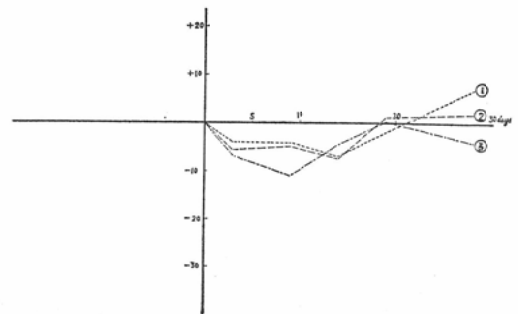


Fig. 4. Body weight, A group

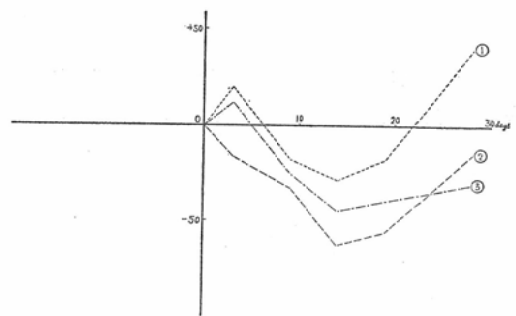


Fig. 5. Leucocyte counts, A group.

観を呈していた。

3) 体重変動：Fig. 4 の如く4週を通じては、A①>A②>A③となる。A①、A②は照射直前の体重を回復するが、A③は19日目に照射前値迄回復した後再び下降、28日目96.4%と照射直前値以下となる。

4) 白血球数 Fig. 5, A①A③群では照射開始後3日目に白血球増加が見られるが、之はX線照射による abortive rise (Jacobson) によるものと考えられる。照射開始後14日目で各群とも最低値を示し、それ以後は何れも回復に向う。A②群の照射開始後19日目迄の白血球比は非投与群A③よりも低い値を示す。此の事はA②群にのみ前記の一時的白血球増加がみられなかつた点に原因を求めべきであろう。

即ち3日目にA②=84.6%A③= 112.6%と両者の間に28%の差を生じている事を考慮すべきであろう。19日以後急速に回復、A③群を追い抜いている。

以上4点の何れもがA群に於ては①>②>③の

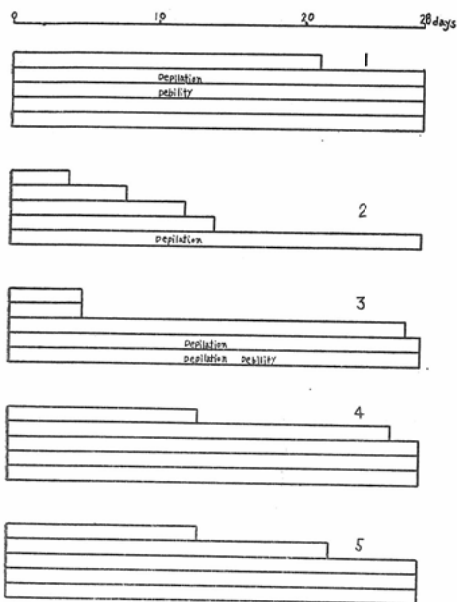


Fig. 6. Survival rate, B group.

結果を示している。

B群：450r 1回照射群

1) 生存率：Fig. 6,

既に此の線量でかなり高度の致命率を示している。

B①群：5例中1例が照射後21日目に死亡

B②群：4日，8日，12日，14日目にそれぞれ1例，即ち5例中4例死亡

B③群：5日目2例，27日目1例と5例中3例死亡，

B④群：5日及26日目に各1例，5例中2例死亡，

B⑤群：13日及22日目に各1例，5例中2例が死亡している。

B①=80% B②=20% B③=40% B④=B⑤=60%の生存率を示す。

B②の生存率の低い事から，1回大量照射後5日間の非投与期間に既に不可逆的重篤な変化を生じていた事が考えられる。

2) 外観的体調：4週生存例に於てB③群には毛並がそそげだも脱毛，尾乾燥等の体調の焦衰を示す徴候がみられるのに対して，他の4群の生存例は何れも健全なマウスとほぼ同様な外観を示し

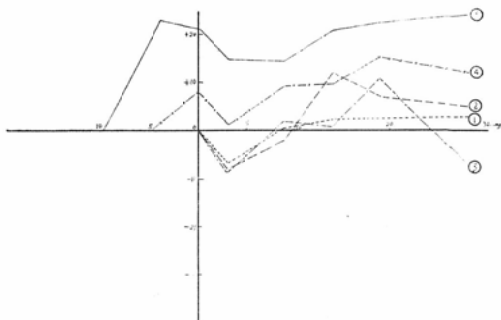


Fig. 7. Body weight, B group

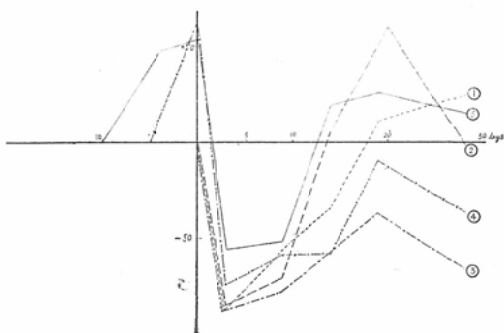


Fig. 8. Leucocyte counts, B group

ている。4週後の外観変化のみについて云えばB群はA群に比して変化が少いと云える。

3) 体重変動：Fig. 7, 5群共照射後3日で最低値を示す。略と同率(6~8%)の減少を示した後B②群以外は直ちに回復に向う。B③群が一旦増加回復せる後再び減少して93.2%と照射前より低値となつた以外は4群共照射前体重を上回っている。

4) 白血球変動：Fig. 8, 照射3日目の値はB①B②, B③, 3群共殆んど同じ数値を示す。

その後何れも回復に向くがB③群はB①B②に比しその勾配がゆるやかである。

9日目以後B②群は急激な白血球増加を示すがこの間の数値は5例中僅かに生き残つた1例のみのものである為，B②群14日目以後の白血球数及体重変動曲線は信頼性が少い。

B④, B⑤両群に於て興味のあるのは，照射直前値でB④の方が勝れた数値を示すものが逆に最低値ではB④=26.1% B⑤=44.1%となつて，前5日間投与群よりも前10日間投与群の方が，X線

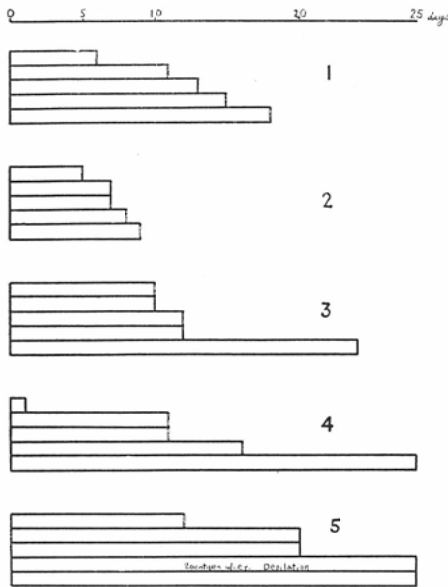


Fig. 9. Survival rate, C group.

による白血球減少に抵抗力が強いと云う事を物語っている。

C群：650r 1回照射群、

1) 生存率：Fig. 9, C ①②③ 3群共全例死亡、平均生存日数C①=12.6C②=7.2C③=14.0非投与群であるC③が3群中最もよい成績のようである。C①群に1例強制経口投与による事故死のある事、又C②群については照射後6日目の体調の衰えた時期に強制経口投与を始めた事が、実験動物にとって相当な負担となつたであろう事を考慮せねばならない。併し之等3群共生存率は零であり、3者の間で平均生存日数を較べた所で大した意義はないと思う。

C④C⑤で始めて4週生存例がみられ、生存率はC④=20% C⑤=40%となつている。

2) 外観的体調：C④群の4週生存1例には外観上体調焦衰を示す徴候はみられない。C⑤では2例中1例に背部のX線潰瘍が生じていて脱毛もみられる。

3) 体重変化：Fig. 10, C②群9日迄に全例死亡せる為3日目のみの値しか得られなかつた。C①C③は9日以後一応回復に向うかの如く見えるが、その後旬日を出ずして何れも全例死亡の為

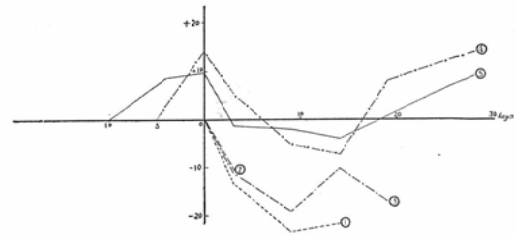


Fig. 10. Body weight, Cgroup

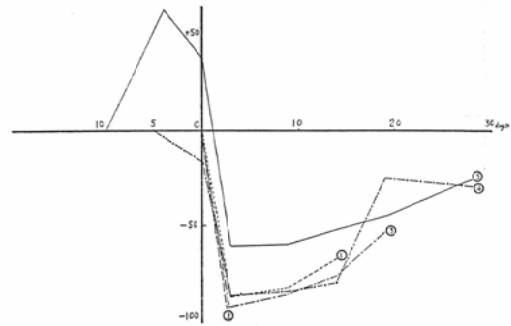


Fig. 11. Leucocyte counts, Cgroup

追求できない。

C④, C⑤両群のみが4週生存例の体重で辛うじて照射前値を回復している。

4) 白血球変動：Fig. 11

5組の subgroup 全てが3日目に最低値を示す。

(C①=13.88 C②=8.78 C③=8.62 C④=14.1 C⑤=39.86)

C①, ②, ③3群の間には此の時期の白血球数に殆んど差がない。C①, C③は一応回復の徴候を示すが、C②は9日目迄に全例死亡せる為追求不能であつた。併し此の3群共照射後23日以内に全例死亡している為、C①はC②より白血球数減少の比率が少い、としても何等意味をなさない。

C④群では照射前5日間の Leyk 投与にも拘らず照射直前値で83.2%と白血球比の著明な低下がみられるが、之は一匹のマウスが特異な経過をとつた為である。(マウスC④-1はLeyk投与開始前に於て白血球増多(20850/cmm)がみられ、照射直前11600/cmmと激減、照射後1日で斃死した。)照射後3日目14日目迄の数値ではC①群と差がみられないが、その後著しい回復傾

向を示している。

C⑤群では明らかな白血球減少防止効果がみられる。併し乍らその後の回復傾向はやはり緩徐で4週に至るも73.7%と Leyk 投与開始前の $\frac{3}{4}$ に達し得ない。

### S 結論

照射（開始）後4週に於けるマウスについて、前記4の観点より効果を判定した。

体重変動は照射（開始）直前を規準とした。

#### A群

全ての点に於てA①>A②>A③の結果を得た。

X線照射と同日より投与開始する事により此の程度の慢性放射線障害は充分に防止できる事が示された。又照射開始後6日目より投与開始せる群にも本剤による効果は認められた。

#### B群

非投与群B③に比しB①, B④, B⑤の3群が良好な data を示した。B①群が最もすぐれた効果を示しB④, ⑤の2群はB①群よりやや劣る成績を示す。B②群, 照射後6日目より投与を開始したものを除いては, Leyk 投与群は非投与群に比し, すぐれた成績を示している。

#### C群

C①, ②群の投与方法では, かかる大量照射の際には全く効果なき様である。照射前より連続投与を続けたものが或程度の効果を物語っている。

B及C群に於て照射後6日目より投与開始せる②の subgroup が最も低い平均生存日数又は生

存率を示す。此は照射後5日間の非投与期間で既に重篤な副作用が起り, 6日目よりの強制的経口投与が実験動物にとって相当大きな侵襲となつた事が考えられる。

以上総合して Leyk は

- 1) 体動増加作用がある。
- 2) 白血球増加作用がある。しかし連続投与により増加し続ける事はない。つまり, 病的な白血球増多を来しはしない。
- 3) X線による白血球減少症に対し防止的に働く。延命効果が認められる。
- 5) 大量照射の予想される場合は被曝前よりの投与, 10日間以上前よりの連続投与が望ましい。

(伝研に於ける3ヶ月間連続投与実験でも, 対照群の白血球数平均8100/cmm に対し 9600/cmm と云う値を示している。)

以上我々の行つた実験による僅かな知見であるが, Leyk がX線による白血球減少症に対してすぐれた効果を得た事を報告する。現在組織学的な検討を加えているが, その成績については後日報告したい。

本論文の要旨は, 第5回日本放射線影響学会総会に報告した。

### 文 献

- 1) Z.L. Izumrudova: Med. Promyshlen-nost SSSR. 1958, 11, 53. — 2) E.N. Mozharova, A. M. Rusanov, R.S. Komarova: Med. Radiologiya 6, 9, 13 (1961). — 3) A.V. Shubina: Med. Radiologiya 7, 11, 83 (1962). — 4) 石橋幸雄, 芦川和高: 癌の臨床 9, 7, 381 (1963).