

Title	ルチンCのエアールリツヒ癌及びそのX線照射に及ぼす影響に就て
Author(s)	島, 隆允; 永江, 準之介
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1958, 18(1), p. 84-90
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/16912
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

ルチンCのエールリツヒ癌及びそのX線照射 に及ぼす影響に就て

鳥取大学医学部放射線医学教室（主任 阿武保郎教授）

助教授 島 隆 允 永江準之介

（昭和32年9月18日受付）

I 緒 言

我々は放射線障害予防恢復剤を悪性腫瘍の放射線治療に補助的に用い得るか否かに就て、エールリツヒ癌を用いて種々検索を進めているが、今回はルチンに就て報告する。ルチンは Flavonoid の一つであつて、血液循環系に対する作用、抗ヒスタミン作用、利尿作用、抗菌作用等もあるが、主作用は毛細血管の透過性を減じその壁の強化作用にあつて、専ら血管透過性亢進による疾患に使用されている事は周知の事実である。又、Flavonoid の X線障害に対する防護作用に就ては、1947年 Griffith 等¹⁾の報告以来多数の人々²⁾³⁾⁴⁾によつて動物実験及び臨床的に確められて来た。しかし、中には Cronkite⁵⁾ や Haley 等⁶⁾のように X線防護作用を否定する人もある。次に Flavonoid の悪性腫瘍に及ぼす影響については Sokoloff 等⁷⁾の実験腫瘍の成長を抑制したと云う報告があるのみである。又、X線の悪性腫瘍破壊作用に及ぼす Flavonoid の影響に就ては Cohen 等⁸⁾ Arons 等⁹⁾は悪性腫瘍の放射線感受性には影響がないと云い、田島¹⁰⁾はむしろ放射線の作用を増強すると報告している。

我々は以上の先人の報告をエールリツヒ癌を用いて検討し、ルチンが悪性腫瘍放射線療法補助薬剤として有効であるか否かを推定したので此処に報告する。

II 実験方法及び実験成績

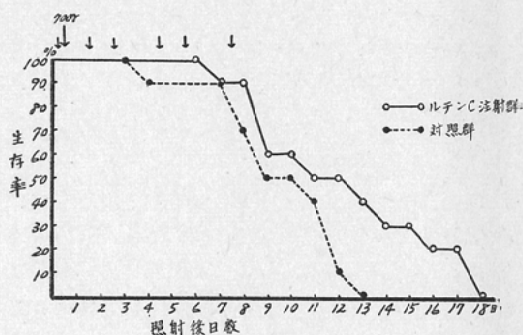
1. ルチンCのマウスX線全身照射（700 r）に及ぼす影響

実験方法：dd. 系マウス（体重15～17g）20匹

を一群として X線全身照射 700r（二次電圧：200KVp，二次電流：25mA，濾過板：1.0mmCu. + 0.5mmAl，距離：40cm，線量率：81.2r/min.）を行い、処置群は照射前日より照射後8日間に1～2日間隔で6回、ルチン 2.5mg/20g体重を含有するルチンCを皮下注射した。（ルチン剤として「エーザイ、ルチンC注」を使用したのでルチン以外にエル・アスコルビン酸も注射された事になる。）

実験成績：処置群と対照未処置群との生存日数及び体重減少率を比較すると図1,2のようになる。

図1. ルチンCのX線全身照射（700 r）マウスの生存率に及ぼす影響

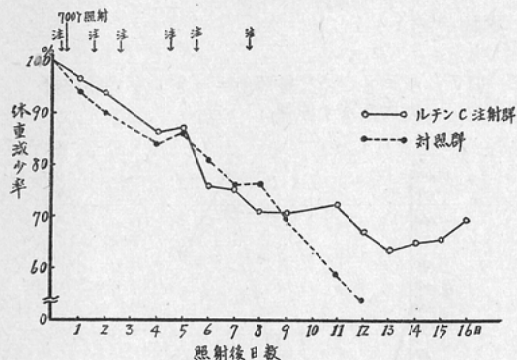


即ち、ルチンC注射群は生存日数が対照群に比し延長し、又、体重の減少も照射後8日頃より恢復を始め、明らかにX線防護作用を認める。

2. ルチンCのエールリツヒ腹水癌マウスに及ぼす影響

実験方法：dd. 系マウス（体重15～17g）20匹

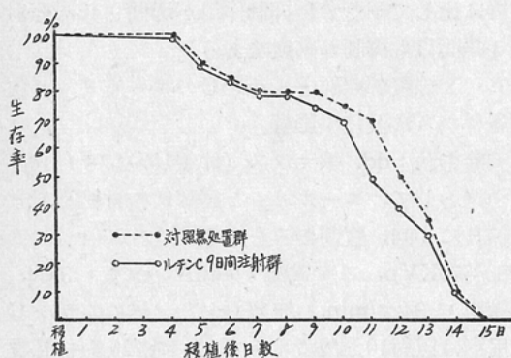
図2 ルチンCのX線全身照射(700r)マウスの体重減少率に及ぼす影響



を一群として、エールリッヒ癌の腹腔内移植前日よりルチン 2.5mg/20g 体重を皮下注射し、移植後8日迄、計9日間毎日注射してその生存率と体重増加率を対照群と比較した。

実験成績：

図3 ルチンCのエールリッヒ腹水癌マウスの生存日数に及ぼす影響

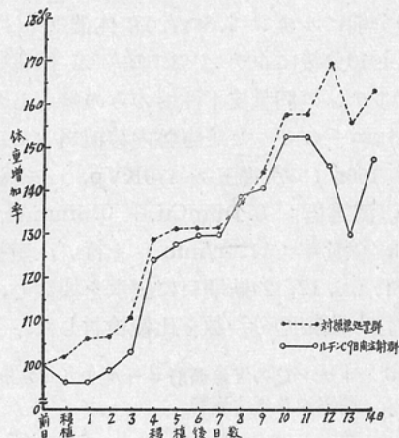


生存日数は図3のよう、処置群と対照群との間に殆ど差がみられない。又、体重増加率は図4のようでもこれも明かな差は両者間に見出されない。

3. ルチンCのエールリッヒ癌細胞分裂に及ぼす影響。

実験方法：15~17g 体重の dd.系マウス5匹を一群として、エールリッヒ癌を腹腔内に移植し、5日目にルチン 2.5mg/20g 体重を皮下注射した群及び 25mg/20g 体重を皮下注射した群に分ち、

図4 ルチンCのエールリッヒ腹水癌マウス体重増加率に及ぼす影響



注射後1, 3, 6, 12, 24時間目に腹水を採取し塗抹標本を作り、アセトグリヤ染色変法¹¹⁾を施行し、癌細胞の核分裂率を注射前値と比較検討した。

実験成績：

図5 ルチンCのエールリッヒ癌核分裂率に及ぼす影響

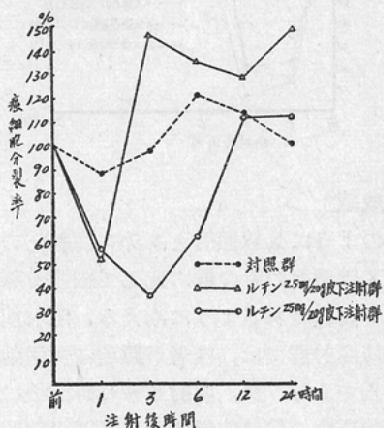


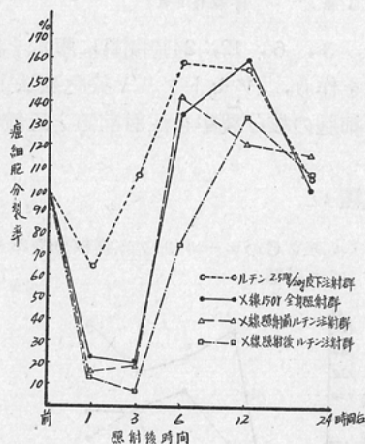
図5のように対照群に比して、ルチン 2.5mg/20g 体重注射群は注射1時間後に分裂細胞数が減少し直ちに恢復し、25mg/20g 体重注射群では注射後6時間迄顕著な分裂抑制を認めた。

4. ルチンCのX線照射によるエールリッヒ癌細胞分裂抑制効果に及ぼす影響。

(i) ルチンC一回注射の場合

実験方法：dd. 系マウス（体重15~17g）を4群（一群5匹）に分ち、X線照射のみの群、X線照射10分前にルチン 2.5mg/20g 体重皮下注射群、X線照射10分後にルチン 2.5mg/20g 体重皮下注射群、ルチンの同量皮下注射のみの群とした。X線照射はエールリッヒ癌腹腔内移植後5日目に全身照射 150r（二次電圧：170KVp，二次電流：5mA，濾過板：0.7mmCu，+ 0.5mmAl，距離：40cm，線量率：17.4r/min.）を行い、照射前、照射後1, 3, 6, 12, 24時間目に腹水を採取し、塗抹標本を作り癌細胞分裂数を比較検討した。

図6 ルチンCのX線照射エールリッヒ癌核分裂率に及ぼす影響



実験成績：

図6のようにX線照射とルチン注射との併用群では、X線照射のみの群に比して細胞分裂数の減少がやゝ高度であるようにみえる。照射前注射群と照射後注射群では、後者が顕著に併用効果が現れるようである。又、照射6~12時間後にみられる細胞分裂数の代償的増加が、X線単独照射群に比して併用群ではいずれも減少している事は興味深い。

(ii) 照射前6日間ルチンC注射の場合

実験方法：dd系マウス（体重15~17g）5匹を一群とし、エールリッヒ癌腹腔内移植前日よりルチンを 2.5mg/20g 体重毎日皮下注射し、移植後5日目にX線全身照射 100r（照射条件は（i）

と同じ）を行つて、前述のような方法で細胞分裂率を対照群と比較検討した。

実験成績：

図7 ルチンCのX線照射エールリッヒ癌核分裂に及ぼす影響

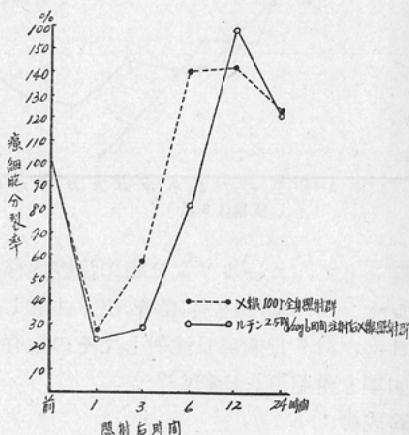


図7のようにルチンC注射群では、X線単独照射群に比して細胞分裂抑制作用が増強され、照射後3時間目も抑制が高度である。

5. X線腹部照射とルチンCのエールリッヒ腹水癌マウスに及ぼす影響

実験方法：dd. 系マウス（体重15~17g）10匹を一群として、エールリッヒ癌腹腔内移植当日より隔日に4回、腹部のみを体腔管で 300r（二次電圧：70KVp，二次電流：4mA，距離：3cm，線量率：342r/min.）宛照射した。尚おルチンC併用群は照射10分後にルチン 2.5mg/20g 体重皮下注射し、ルチンC単独注射群は同様に隔日にルチンCの注射を行つた。

実験成績：

生存日数は図8のようになり、ルチンC単独注射群及びX線単独照射群の間には殆ど差がないが、併用群では明かに生存日数の延長が認められる。

体重増加率は図9のようで、著明な差は3群の間に見出せないが、大体の傾向としてルチンC単独注射群が最も増加率は大き、初期にはX線単独照射群が最も少い。しかし末期では併用群が増加

図8 ルチンCのX線局所照射エールリッヒ腹水腫マウスの生存日数に及ぼす影響

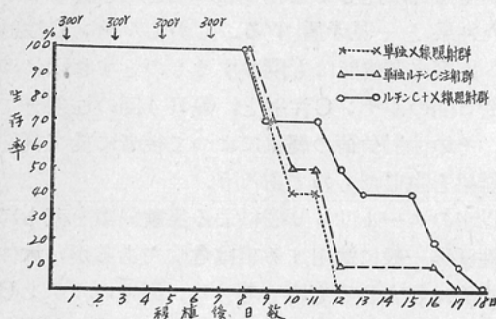
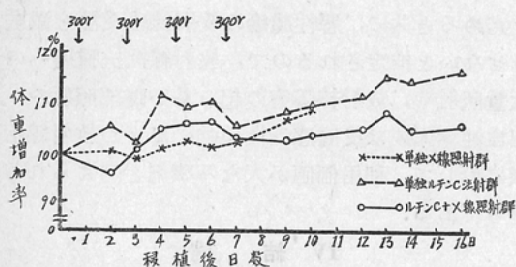


図9 ルチンCのX線局所照射エールリッヒ腹水腫マウスの体重増加率に及ぼす影響



率が一番少いようである。

III 考 按

我々は Flavonoid に関する実験に「エーザイ・ルチンC注」を使用した。此の注射液はルチン50mgとエル・アスコルビン酸 100mgを含有した2ccの注射液である。Flavonoid はアスコルビン酸と併用すると其の作用が増強されると云われている (Field 等¹²)。又、ビタミンCにはX線防護作用がない事が Field 等¹²や Heuwieser¹³により報告されている。

先ずルチンのX線防護作用に就てであるが、これは前述したように Griffith 等¹⁾がラッテに20mgのルチンを注射し、局所に2385rのX線を照射したところ、皮膚障害の急速な回復をみたと言う報告以来、動物実験に臨床例に多数の有効報告がある (Rekers 等 (1948)², Field 等 (1949)¹², Clark (1948), ³ Sokoloff 等 (1950)⁴ (1954)⁸, Cohen等(1952)⁹, Neumayer等(1952)¹⁴, Hartweg (1957)¹⁵)。無効の報告としては、Cronkite (19

51)⁵があり、Haley 等 (1952)⁶はルチンの投与により反対に海狸の死亡率が亢まつたと報告している。しかし Flavonoid の放射線防護作用の機序については明確な結論はなく、大部分が毛細血管壁の抵抗の増強にその根拠を求めると共に、毛細管透過性の減弱による放射線毒の遠隔作用の防禦等を挙げている。Hartweg¹⁵はルチンの奏効機序について骨髄の変化より観察して、チステインと同様な防護効果を得て、これは Sokoloff 等¹⁶が報告したようにルチンによるストレス反応の減弱によると述べている。又 Sokoloff 等は副腎皮質に2種の Flavonoid 分割を証明し、副腎皮質剔除動物にルチンを投与してコーチゾン投与と同様に生存日数が延長されたと報告している。

我々の実験に於ても、X線全身照射 700r でルチンC注射群に於て、対照群に比して生命の延長と共に、体重減少が照射8日後頃より恢復し始める事が観察された。此の場合、X線照射量を500~600rに減じたならもつと明瞭な差が生じたものと考えられる。Coronkiteの陰性の成績はX線量が750~1050rであつて、Sokoloffは照射線量が過大であつた為に陰性の結果が出たのであろうと述べている。

次にルチンの悪性腫瘍に及ぼす影響であるが、Sokoloff 等⁷)は Crocker rat ca.及び Ca, 175-G 鼠, Sarcoma 180マウスで Flavonoid が腫瘍の成長を抑制したと云い、Ludwig¹⁷)はウニの受精卵の細胞分裂を盛にしたと報告している。又、田島¹⁰)は吉田肉腫に於て、対照群とルチンC投与群の間に核分裂率に有意の差を見出さなかつたと述べているが、これは同一ラッテに於て経時的に核分裂率を比較したわけではない。

我々はエールリッヒ癌マウスに於て、移植後5日目に種々の量のルチンCを一回皮下注射して細胞分裂率を経時的に観察したが、25mg/20g 体重注射群では明らかに、2.5mg/20g 体重注射群に於ても、対照群に比してやゝ細胞分裂率の減少をみ、ルチンCに細胞分裂抑制作用がある事が分つた。しかし生存日数及び体重増加率(大約の腹水増加率と考えられる)の観察実験では、ルチンC

連続9日間注射群と対照群との間には明かな差が見出されず、ルチンCのエールリッヒ癌発育抑制作用は極めて軽微なものと考えられる。

最後にルチン注射が悪性腫瘍の放射線感受性を低下させる惧れがないかと云う問題であるが、Arons等⁹⁾はSarcom-39及びCrocker-Ca, ラッテに於て、10,000～15,000 rを照射した実験で、特に15,000 r照射に於て対照群の死亡率が77.7%であるに反しルチン投与群では22.2%で、腫瘍は殆ど破壊された事より、Flavonoidは腫瘍の放射線感受性に何等影響を与えないのみならず、放射線大量照射に対する耐性を充める事を強調している。又、Cohen等⁹⁾は動物実験及び臨床例について、ルチンの投与は放射線宿酔の発現を阻止し、出血性素因を無くし、放射線による皮膚反応が軽減され、しかも悪性腫瘍の放射線感受性が低下される事はなかつたと述べている。田島¹⁰⁾は吉田肉腫の細胞分裂率の観察より、ルチンCは吉田肉腫細胞のX線感受性を減ずる事なく、500 r照射例では却て増強する成績を得たと報告し、その原因としてX線の生物学的間接作用による有効物質にルチンが更に活性を添加附与するからではなからうかと述べている。

我々の実験では、ルチンCの一回注射に於ても軽度ではあるがX線単独照射群よりも細胞分裂率の低下と延長がみられた。又、連続注射群に於ては明かに併用効果が認められた。此処で興味をひく事は、細胞分裂が抑制された後に必ず出現する細胞分裂の過剰代償の程度が、ルチン併用群ではX線照射単独群に比していずれも少い事である。以上よりみればルチンCはエールリッヒ癌の放射線感受性を高めこそすれ減弱させる事はないと考えられる。又、エールリッヒ癌腹水マウスに隔日4回に亘りルチンCの皮下注射とX線300rの腹部照射を行つた実験で、生存日数が併用群では単独群に比して延長し、体重の増加率も末期ではやゝ少なかつた事は此の事を裏付けるものと考えられる。此の実験でルチンC単独注射群では体重増加率は単独X線照射群よりも大であつたが、延命効果は殆ど同じであつた事は、既述のエールリッヒ

腹水癌マウスに連続9日間ルチンC注射を行つた群が対照群に比して生存日数に殆ど差を認めなかつた結果と一見矛盾する。しかしルチンC注射が、副腎皮質機能にも関与するものとするれば、連日9日間のルチンC注射と、隔日4回の注射とでは、その注射負荷の軽重によつて後者に於て良好な結果を生じたものであろう。

以上のエールリッヒ癌による実験成績を直ちに悪性腫瘍一般に適用する事は危険であるが、大体の推測は許されるものとする。即ち、ルチンCは悪性腫瘍の放射線療法に際して用い得べき薬剤の一つであると思われる。

何故ならルチンCは全身及び局所の放射線耐性を充めると共に、悪性腫瘍の放射線感受性を減弱させないと推定されるので、放射線抵抗腫瘍への大量照射や、放射線障害の起り易い腹部照射や、出血性素因或は皮膚感受性の強い患者の放射線治療に際して、利用価値が大なる薬剤と考えられるからである。

IV 結 論

我々はルチンCが悪性腫瘍のX線治療に有効であるか否かをエールリッヒ癌を用いて種々検討して次の結果を得た。

- 1) ルチンC注射はX線700r全身照射マウスの体重減少を対照より軽減し、生存日数を延長させる事よりX線防護作用があると考えられる。
- 2) ルチンC注射は軽度ではあるが、エールリッヒ癌の細胞分裂を抑制する。
- 3) ルチンCの連続注射によるエールリッヒ腹水癌マウスの生存日数及び体重増加率は対照無処置群と差は認められない。
- 4) ルチンC注射は、1回注射に於ても連続注射に於ても、X線のエールリッヒ癌細胞分裂抑制作用をやゝ増強するようである。
- 5) ルチンC注射とX線腹部照射(300 r)を併用すると、単独群よりもエールリッヒ腹水癌マウスの生存日数の延長が認められる。

以上の結果より、ルチンCは悪性腫瘍の放射線治療、特に放射線抵抗腫瘍への大量照射や、腹部腫瘍の照射や、出血性素因或は皮膚感受性の強い

患者への照射に際して、効果のある補助薬剤の一つであると考える。

文 献

- 1) Griffith, J.A., E. Anthony, E.P. Pendergrass a. R. Perryman: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 64 : 331, 1947. — 2) Rekers, P.E. a. J.B. Field: Science, 107 : 16, 1948. — 3) Clark, W.G., R.P. Uncapher a. M.L. Jordan: Science, 108 : 629, 1948. — 4) Sokoloff, B., J.B. Redd a. R. Dutscher: Science, 112:112, 1950. — 5) Cronkite: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 76 : 282, 1951. — 6) Haley, T.J. a. S. Mann: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 81 : 665, 1952. — 7) Sokoloff, B., W.H. Eddy a. J. B. Redd: A.M.A. Arth. Path., 52 : 215, 1951. — 8) Arons, I., A. Oppenheim, J. Freeman, R. Williams, B. Sokoloff a. W.H. Eddy: Cancer Res., 12 : 245, 1952. Brit. J. Radiol. 27 : 642, 1954. — 9) Cohen, A. a. L. Cohen: Brit. J. Radiol., 25 : 601, 1952. — 10) 田島剛毅: 日本医放会誌, 16 : 416, 1956. — 11) 島隆允: 医学と生物学, 44 (1) : 21, 1957. — 12) Field a. Rekers: Am. J. Med. Sci., 21 : 1, 1949. — 13) Heuwiesser, H.: Dtsch. med. Wschr., 81 : 1461, 1956. — 14) Neumayer, A. u. B. Thurnher: Strahlenther., 86 : 207, 1952. — 15) Hartweg, H.: Strahlenther., 102 : 305, 1957. — 16) Sokoloff, B. a. W.H. Eddy: Capillary fragility and Stress, Monograph No. 3, FSC. 1952. Hartweg の論文より引用. — 17) Ludwig: Arch. Exp. Pharm., 189 : 243, 1938. —

The Influence of Rutin-C on the Ehrlich Carcinoma, and on the Effect of X-Irradiation to it.

By

Takayoshi Shima M.D and Junnosuke Nagae

(Department of Radiology, Tottori University School of Medicine.

Director: Prof. Y. Anno M.D.)

We examined if the application of Rutin is profitable on X-ray therapy of malignant tumor patients through the experiments with Ehrlich ascites carcinoma mice, and obtained the results as follows:

- 1) By Rutin-C injection in dose of 2.5 mg/20 g of body weight, the survival periods of the mice, which whole body X-irradiated with 700 r, are prolonged and their body weights are less decreased than those of the non-injected control mice.
- 2) The mitotic rate of Ehrlich ascites carcinoma is slightly decreased after Rutin-C injection in dose of 25 mg or 2.5 mg/20 g of body weight.
- 3) The survival periods and the increasing rate of the body weights of ascites carcinoma mice are not influenced by repeated Rutin-C injections in dose 2.5 mg/20 g of body weight.
- 4) The reduction of mitotic rate of ascites carcinoma cells of mice, caused by whole body X-irradiation with 100 r, is intensified slightly by once or repeated Rutin-C injections in dose of 2.5 mg/20 g of body weight.
- 5) By the four times combined applications of Rutin-C injection in dose of 2.5 mg/20 g of body weight after irradiation and X-irradiation on abdominal local region with 300r, the survival periods of the Ehrlich ascites carcinoma mice are prolonged slightly than

that of the non-injected and irradiated control mice.

From the above results, we think that the application of Rutin-C is one of the profitable auxiliary treatments of X-ray therapy of malignant tumor patients, especially irradiation-resistant tumor, abdominal tumor, skin-sensitive and hemorrhagic disposed patients.