OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	新化学物質の放射線障害防護作用等に関する実験的研究
Author(s)	勝原, 良
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1959, 19(1), p. 73-92
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17461
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

新化学物質の放射線障害防護作用等に関する実験的研究

九州大学医学部放射線科教室（指導　入江英雄教授）
専修生　勝　原　良

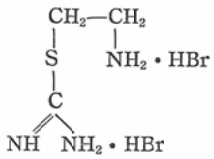
（昭和34年1月14日受付）

目　次

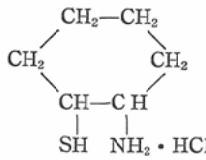
Ⅰ．緒　言
Ⅱ．文献的考察
Ⅲ．毒性検査に関する実験
（1）実験方法
（2）実験結果
（3）小　括
Ⅳ．放射線に対する防護作用に関する実験
（1）実験方法
（2）実験結果
（3）小　括
Ⅴ．放射線照射家兎の末梢血液像に及ぼす影響に関する実験
（1）実験方法
（2）実験結果
（3）小　括
Ⅵ．総括並びに考按
Ⅶ．結　語

I. 緒　言

最近原水爆の発達と共に，之に対する防護物質として米国に於て，S-2-aminoethylisothiuronium•Br•HBr



（A.E.T.）及び，その誘導体が放射線に対して防護効果ありとして盛んに研究されているが，私は九大医学部薬学科田口教授の創製に依るdl-2-aminocyclohexanethiol•HCl



（A.C.T.と略）及び，その誘導体の提供を受け，A.E.T.等と共に其の毒性，放射線防護作用，末梢血液像に及ぼす影響について検討した．

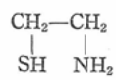
II. 文献的考察

1949年から1950年にかけて，Patt等[1)2)3)4)5)]が放射線障害に対するcysteineによる防護効果に関して一連の研究を発表しているが，彼等に依ると，Langendorff[6)]も同様に云つているが，急性放射線死は照射後1乃至3週間に大体生じて居り，第2週目に最大死亡時期がある．又，amino-acidであるcysteine等の物質は，動物に放射線を照射する前に投与して置かないと放射線に対する防護効果を示さないし，経口投与は，注射による投与に比して遥かに劣る事を示して居り，又，身体内に吸収されて作用を発揮する時期と，照射時期とが適合する事がその防護作用を呈する上に重要な因子であると述べている．

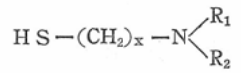
1954年，Bacq[7)8)]がaminoacid, amine, について広般な研究を発表し，cysteamine 3㎎を基として夫々の等価量を投与して相互に比較しているが，aminoacidよりは其れに匹敵するamineの方が放射線に対する優れた防護作用を有する事を示し，その中でもcysteamine, cystamine, tryptamine, 等が防護に関しては優秀な作用のある事を示した．殊にcysteineのamine体であるcysteamineがcoenzyme Aのfragmentである事，及び毒性が低い事（LD_{50}= 350㎎/kg），又，

放射線宿酔に対して効果のあつた所から特に重要視し，殆んど cysteamine 一本槍で研究を進めている．

同年より，Langendorff[6)9)10)11)12)13)14)]が cysteamine



と，その誘導体，及びSH基を有する他の種々の化合物について系統的に広汎な実験を実施しているが，彼に依ると放射線防護作用を有する物質は，



の分子構造を持つた化合物に限ると言つて居り，此の C-Kette を長く伸ばす事は放射線防護作用を減じ，C-Kette を4ケ以上にする事は意味が無いと述べている．即ち，放射線に対する防護作用を有する物質は，cysteamine 類似の化学構造式のものに限られる事を示した．

又，それらの化学物質が放射線に対する防護作用を呈するのは，その薬品が毒性を呈する限界に近い所に於てであり，少量の投与では作用が無いと言つている．

ベルギーの科学者達が，cysteamine を放射線宿酔[7)16)]に対して臨床上用いる事を推奨している事でもあり，Bacq の実験を Langendorff が確証した事は重要な事と言える．

又，Langendorff[15)]が肝領域を被護してマウスに照射した場合に，cysteamine を照射後に投与しても照射前投与群の成績には劣るにしても，対照群に比しては良い生存率を有する事を示し，肝被護をして置けば照射後投与も有効である事を報告している．

之に対して Baldini 等[17)18)]が，直接門脈系中に cysteamine, cystamine, を注入して照射し，門脈系外に注射した群に比して優れた放射線防護作用を呈する事を示し，この実験から肝臓に coenzyme A が多量に存すると言う仮説を確証して居り，肝領域の被護が生存率を上昇せしめると言う事に関する一つの意味づけをなした．

A.E.T. に関する実験としては，Doherty[19)]が1955年 cysteamine の誘導体である A.E.T. について放射線に対する防護作用を見て居り，cysteamine のSH基を isothiuronium group で置換すると，防護作用が増大し，且つ化学物質としての安定性を増す事を示し，Langendorff[9)13)]が先きにSHに対して NH_2 の存在が其の物質の放射線に対する防護作用を増大せしめると言つているが，この場合に於ても，SH，又は isothiurounium に対し，β或いは，γの位置にある NH_2 の存在が防護効果上必要な事を示している．

又，Langendorff[20)]は A.E.T. が経皮的投与のみならず経口投与にても防護効果が見られる事を示し，これ迄に経口投与にて確実に防護効果の有るのを示した化学物質が無かつたので，この点に於ても A.E.T. は重要であると力説している．

Overman 等[21)]は猿を用いて A.E.T. の防護作用を検討しているが，一回量 250mg/kgが腹腔内注射の最大耐量であり，之を照射前に注射する事に依つて 124日以上生存し外見上猿に変化の現われなかつた事を報告している．

又，Doherty 等[22)23)47)48)49)]は，その後も引続き A.E.T. 系統の cysteamine 誘導体等について広汎なる組織だつた研究を成し，2-Mercapto ethylguanidine (M.E.G.), 及び 3-Mercaptopropylguanidine (M.P.G.), が毒性も低く，優れた放射線防護作用のある事を示している．

斯くの如くして，現在防護物質の研究は，cysteamine, 及び其の誘導体系統に焦点が絞られて居り，cysteamine が化学的に不安定な所から誘導体系統の中で化学的に安定な物質を求め，防護作用のある物質を探求する事に専念しているのが現状である．

之に対し A.C.T. に関する実験としては，早川[24)]が A.C.T. の cis 型を用いて優秀なる防護作用のある事を示して居り，山口[25)]は1000r を下肢の一側に照射した幼若ラツテに於て，対照群は下肢の短縮を 110日後に約1cm来たしたのに，A.C.T. 使用群には短縮が殆んど認められず，優れた防護作用の有る事を示している．

放射線照射による血液像の変化に関しては，すでに Heinecke[26], Siegel[27], Bock[28], Gasti[29], 等が報告しているが，金万，蓮井[30]，重藤[31]，西田[32]，Hollaender[33] 等に依れば，放射線を一時に局所，或いは全身に照射した場合に，白血球総数は放射後24時間以内に一過性に増加し，次いで急激に減少し，後に徐々に回復するが，この一過性増加は好中球の増加であり，減少は主としてリンパ球の減少に依るものである．赤血球数には見るべき変化は無いと述べている．

又，Hayer[34]，は 300r 乃至 600r 照射後一週間続く白血球の崩壊を認め，先ずリンパ球が減少すると言つている．

三野[35]，宮坂，雨宮[36]，等は，Co^{60} の微量連続照射にて照射後数時間にて一過性白血球増加を見ているが，リンパ球は照射後より減少の一途を辿つて居り，赤血球数には著明な変化は無いと述べている．

鴨井[37]，に依れば，ラツテに一時全身照射をした際 500r にては，白血球数は照射後7日に最低となり，21日に旧に復したが，この中でリンパ球が14日目に旧に復するのに反し，好中球は恢復が遅れると述べている．

III. 毒性検査に関する実験

A.C.T., A.E.T., 等の防護効果の判定に先だつて，其の毒性を知る必要がある．

全ての薬品について，夫々マウスが 100%生存し得る量（mg）と，一部のものに就いては LD_{50} を求めた．

（1） 実験方法

実験動物：健康なる D.D. 種マウスの雄を同一条件にて一つの箱に10匹づつ飼育し，20± 1 grの体重を有するもののみを使用した．

一部の実験では 250gr 前後のラツテの雄を用いた．

100%生存し得る薬品量を定める実験では一群5匹宛とし，LD_{50} 算定の実験では一群10匹宛とした．

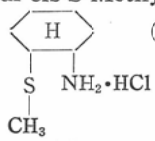
注射方法：全て薬品は再蒸溜水による10%溶液として調製後直ちに冷蔵庫に保管し，少くとも24時間以内には使用した．一部の実験に於ては，pH 7 に補正した10%溶液を使用した．

注射は全て腹腔内注射とし，1 mg, 3 mg, 5 mg, 8 mg, 10mg, の5段階に分けて夫々の薬品を使用し，注射後10日間観察して其の生死を判定した．

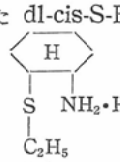
LD_{50} 算定の実験には先きの 100%生存し得た量を基として約7乃至8段階に1 mg宛増量して注射し，注射後10日目の生死数にて判定した．

（2） 実験結果

A.C.T. には cis 型，trans 型の2型があり，其の誘導体である SH の H を Methyl で置換した dl-cis-S-Methyl-2-aminocyclohexanethiol·HCl

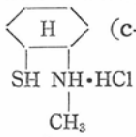


(c-SM), dl-trans-S-Methyl-2-aminocyclohexanethiol·HCl(t-SM)と，Ethyl で置換した dl-cis-S-Ethyl-2-aminocyclohexanethiol·HCl

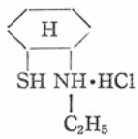


(c-SE), dl-trans-S-Ethyl-2-aminocyclohexanethiol·HCl (t-SE), 又，NH_2 の H を Methyl で置換した

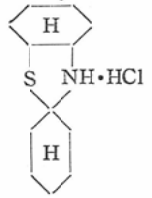
dl-cis-N-Methyl-2-aminocyclohexanethiol·HCl



(c-NM), dl-trans-N-Methyl-2-aminocyclohexanethiol·HCl (t-NM) と，Ethyl で置換した dl-cis-N-Ethyl-2-aminocyclohexanethiol·HCl

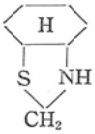


(c-NE), dl-trans-N-Ethyl-2-aminocyclohexanethiol·HCl (t-NE), 及び SH, NH_2 の H を cyclohexanone で置換した dl-cis-spiro-〔cyclohexane-1,2'-cyclo-hexano-4,5'thiazolidline〕·HCl

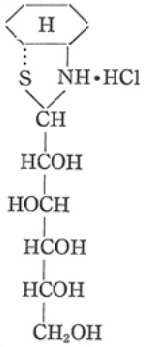


(c-SCCT),

dl-trans-spiro-〔cyclohexane-1, 2'-cyclohexano-4,5'thiazolidine〕·HCl (t-SCCT), と, Formaldehydeで置換した dl-cis-4,5-cyclohexanothiazolidine·HCl

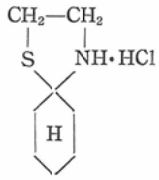


(c-CT), dl-trans-4,5-cyclohexanothiazolidine·HCl (t-CT), と, glucoside 置換体である trans-A.C.T.-thiazolidine 型 glucoside-HCl



(t-TG),

並びに, cysteamine の SH, NH_2 のHをcyclohexanone で置換した spiro-〔cyclohexane-1,2'-thiazolidine〕·HCl



(S.C.T.), 及び A.E.T. について, マウスが 100%生存し得る量 (mg) を求めた.

一般的に注射に依つて死亡するものは, 殆んどすべて注射後数時間内に死亡し, 遅くとも48時間内 (主として24時間内) に死亡して居り, その後の死亡は殆んど見られなかつたが, 一応10日間観察を続けた. その成績を第1表に示す.

A.C.T. の cis 型, trans 型, 及び A.E.T. の LD_{50} を求める為に実施した実験結果を, 第2表に示す. 即ち A.C.T. の cis 型は5mgより死亡し始め, 10mgにては 100%死亡し, trans 型は6mgより死亡し始め, 11mgにて 100%死亡している. A.E.T. はこの二者より毒性が低く, 8mgより死亡し始め, 14mgにて 100%死亡した.

この値から, Behrens-Kaerber の平均致死量法[40]に依つて LD_{50} を算出した.

第3表は, 毒性検査に関する結果を総括的にまとめた表であるが, 之を見てわかる如く A.C.T. の cis 型は4mg, trans 型は5mgが 100%生存する限界で trans 型の方が毒性が低いが, A.C.T. のSHのHを Methyl で置換したものは, cis 型, trans 型共に毒性が非常に減弱し, 8mgにても全てが生存している. 之に対し, Ethyl 置換体は毒性が増し, cis 型は1mg, trans 型は3mg以下でないと 100%生存し難く, NH_2基の Met-

第1表 マウスが 100%生存し得る薬品量に関する実験成績

種類	1mg/20gマウス		3mg/20gマウス		5mg/20gマウス		8mg/20gマウス		10mg/20gマウス	
	注射匹数	生存匹数	注射匹数	生存匹数	注射匹数	生存匹数	注射匹数	生存匹数	注射匹数	生存匹数
c-SM			5	5	5	5	5	5		
t-SM			5	5	5	5	5	5		
c-SE	5	5	5	3	5	0				
t-SE	5	5	5	5	5	2				
c-NM			5	5	5	2				
t-NM			5	5	5	3				
c-NE			5	5	5	1				
t-NE	5	5	5	2	5	1				
c-SCCT					5	5	5	2	5	0
t-SCCT							5	5	5	2
c-CT			5	5	5	3	5	1		
t-CT			5	5	5	4	5	1		
SCT			5	5	5	5	5	5		

第2表　LD_{50} に関する実験成績

mg/20 g マウス	cis-A. C.T. 注射匹数	cis-A. C.T. 死亡匹数	trans-A. C.T. 注射匹数	trans-A. C.T. 死亡匹数	A.E.T. 注射匹数	A.E.T. 死亡匹数
4	10	0				
5	10	2	10	0		
6	10	4	10	1		
7	10	6	10	2	10	0
8	10	8	10	5	10	2
9	10	9	10	6	10	3
10	10	10	10	8	10	4
11			10	10	10	6
12					10	8
13					10	9
14					10	10

hyl, Ethyl 置換体も共に毒性が増し，同じく3mg以下でないと 100%の生存は認められない．

SH基と NH_2 基のHを共に置換したc-SCCT, t-SCCT は毒性が減じ，夫々7mg，8mgが 100%生存する量であるが，c-CT, t-CT は共に3mgが100%生存する量で毒性が増した．

LD_{50} は A.C.T. の cis 型が 330mg/kg, trans 型が 415mg/kgであり，誘導体も含めて cis型より trans 型の方が毒性が低い様である．A.E.T. の LD_{50} は，515mg/kgであり，100%生存し得る量は7mgである．

A.C.T. の10%溶液は約pH 4 であり，一応注射直前にpH 7 に重曹にて補正したものをラツテに使用してpHによる差異を検したが，殆んどpHの差によつて生じたと考えられる様な毒性の差は認められなかつた．

第3表　毒性検査の総括

	cis 型 100%生存の mg/20 g マウス	cis 型 LD_{50} (mg/kg)	trans 型 100%生存の mg/20 g マウス	trans 型 LD_{50} (mg/kg)
A.C.T.	4	330	5	415
S-Methyl	8		8	
S-Ethyl	1		3	
N-Methyl	3		3	
N-Ethyl	3		1	
S.C.C.T.	7		8	
C.T.	3		3	

	100%生存の mg/20 g マウス	LD_{50} (mg/kg)
A.E.T.	7	515
S.C.T.	7	

（3）　小括

A.C.T. と，その誘導体，及び，A.E.T. の毒性について検討したが，次の様に言えると思う．

1）　A.C.T. 及び，その誘導体は，総体的に trans 型の方が cis 型より毒性が低い．

2）　A.C.T. の誘導体の中で特に毒性が減弱したのは，c-SM, t-SM, 及び c-SCCT, t-SCCT である．

3）　A.E.T. の方が A.C.T. より毒性が低い．

IV　放射線に対する防護作用に関する実験

前記毒性検査にて毒性が低かつたものを選出し，その放射線に対する防護作用について検討した．

（1）　実験方法

実験動物：前述の如く，20±1gr の D.D. 種マウスの雄のみを用いた．

一群20匹として実施したが，一部の実験では，一群10匹として実施したものもある．

注射方法：注射液は全て再蒸溜水による10%溶液とし，調製後直ちに冷蔵庫に保管し遅くとも24時間以内には使用したが，注射は全て照射前とし，照射直前，照射30分前，照射90分前，等に分けて実施した．

注射は腹腔内注射とし10匹を一群として同時照射を行つたが，一群の10匹は2分以内に注射を完了せしめて，注射時間による時間のずれを出来る限り少くする事に努めた．

注射量は LD_{50} の $1/2$ 量に近い整数の mg/20 g マウス量を使用した．即ち，A.C.T. は cis 型，trans 型共に毒性の低い trans 型に合せて4mgとし，A.E.T. は5mgとして投与したが，一部異なつた量を投与した実験もある．

照射条件：島津製作所製　信愛号

電圧 180KV，二次電流20mA，フイルター 0.7 Cu+ 0.5Al，焦点マウス間距離45cm，照射量 700 r，尚，均等照射を行う為に早川[24]が実験に使用

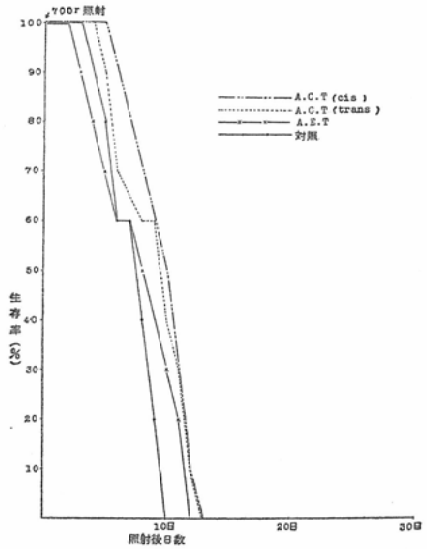
した回転照射台[38]を改良して使用した.

効果判定：照射後30日間観察し，その生存率曲線を描いて，放射線に対する防護作用の有無，等について判定した.

(2) 実験結果

第1図に示したものは，A.C.T. の cis 型，trans 型，と，A.E.T. を 700r 全身照射直前に腹腔内に注射したものであり，対照群は4日目から死亡し始め10日目迄に全て死亡した.

第1図 照射直前注射群



A.C.T., A.E.T. は，対照群に比較すれば数日間の生存日数の延長を夫々認めたが，全て照射後13日目以内に死亡して居り，特別の放射線に対する防護作用は見られなかつた.

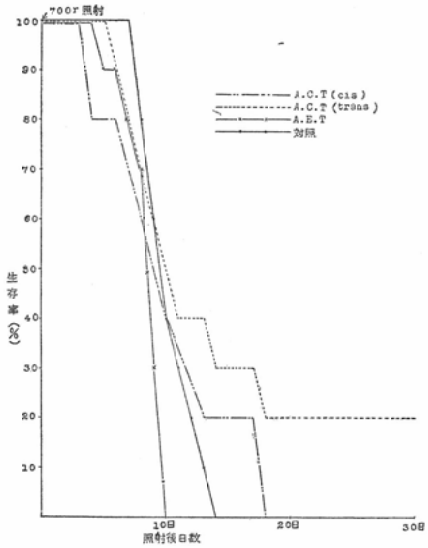
又，A.C.T. と A.E.T. との間に有意の差は認められなかつた.

第2図，第3図，に示したのは，700r 全身一時照射前90分に注射した実験例であり，第2図は A.C.T. の cis 型，trans 型，及び A.E.T. についての結果であり，第1図の照射直前注射例に比較すると稍々良好な生存日数の延長を認め，A.C.T. の cis 型は，対照群が照射後14日目には全て死亡している時に18日目迄生存し，僅かながらも生存日数の延長が認められた，と言う事だけであつたが，trans 型は照射後30日目に尚20%の生存があつた.

A.E.T. は，却つて対照群よりも生存日数の短縮を来たし，10日迄に全て死亡した.

第3図は，A.C.T. の誘導体の中で毒性の低い c-SM, t-SM, t-SCCT, 及び S.C.T. を選出して実施したものであるが，之も前回と同様に10%溶液として腹腔内に注射した．c-SM, t-SM, は3.53 mg, t-SCCT は4.82mg, S.C.T は3.77mgを注射した.

第2図 照射前90分注射群



c-SM が照射後30日に10% の生存を示した他 t-SM, S.C.T は対照群に比して若干の生存日数の延長を認めたのみで，14日迄に全て死亡した.

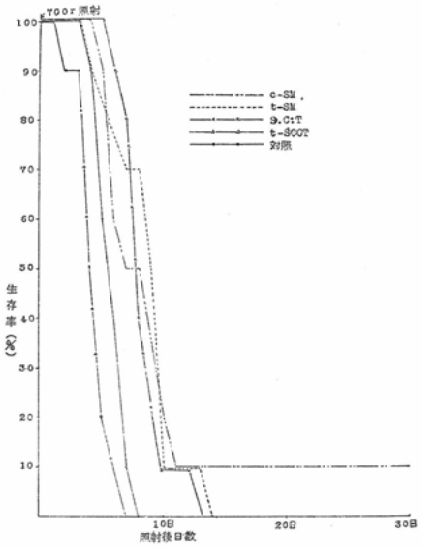
t-SCCT は A.E.T. と同じく対照群よりも生存日数の短縮を来たし，7日迄に死亡した.

第4図は，c-SM, t-SM, 及び t-TG について，照射前30分に注射した例である.

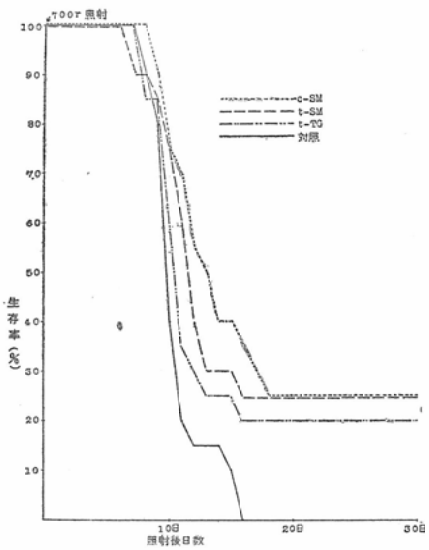
c-SM, t-SM は前と同じく3.53mg, t-TG は10 mgを投与した.

対照群は，16日迄に全て死亡しているが，c-SM, t-SM 共に照射後30日に25%の生存率を示し，前実験の照射前90分に注射した例よりも良好な防護作用のある事を示した.

第3図　照射前90分注射群



第4図　照射前30分注射群



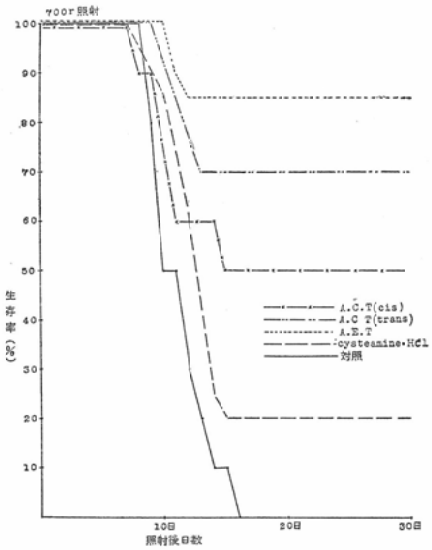
t-TG は10mgにて注射による死亡は無く，毒性は非常に低くなつているが，防護作用はそれ程良くなく t-SM の25%を下廻る20%の生存率であつた．

第5図に示したのは，A.C.T. の cis 型，trans 型，及び A.E.T., cysteamine·HCl について，前記実験例と同様に照射前30分に腹腔内注射をしたものであり，A.C.T., A.E.T. は夫々4mg，5mgを注射し，cysteamine·Hcl は cysteamine 3mgに対する等価量の1/2量，即ち 2.2mg を注射した．

対照群は全て照射後16日目以内に死亡しているが，A.E.T. は85%，A.C.T. の cis 型は55%，trans 型は70%，cysteamine·HCl は20%，と夫々優れた生存率を示した．

照射直前注射例，照射前90分注射例，に比較して，この照射前30分注射例が最も優れた防護作用を示し，中でも A.E.T. の trans 型，とA.E.T. が優れているが，A.E.T. の方が A.C.T. よりも稍々優つている様である．

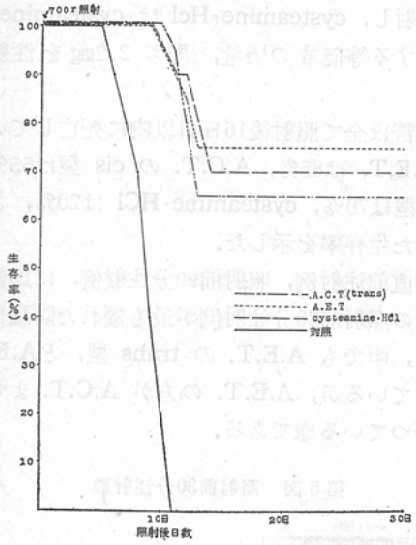
第5図　照射前30分注射群



第6図は，A.E.T., A.C.T. (trans 型), cysteamine·HCl について，注射量を三者共5mgと同一量にして注射した実験例であり，注射後30分に同様に照射した．

三者共，割に似た生存率を示し，A.E.T. 75%，cysteamine·HCl 70%，A.C.T. (trans 型)65%，であつた．A.E.T., A.C.T., (trans 型) は，夫々前実験例よりも生存率が5%下廻つているが，大体に於て変化は無いと言つて良く，唯，cysteamine·HCl の場合は，注射量が5mgと前実験の

第6図　照射前30分注射群

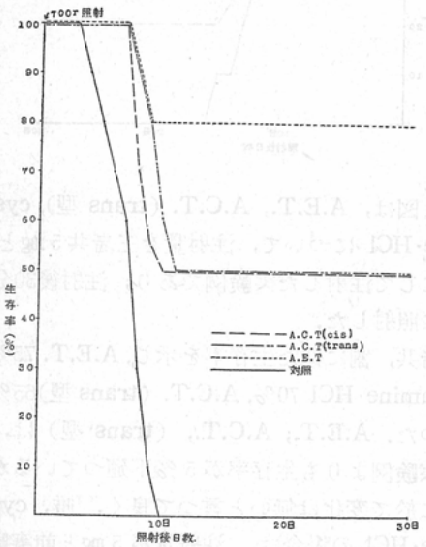


2.2mgに比較して倍量以上となつて居り，生存率も70%と前実験値の20%に比較して50%の上昇を示した．

第7図は，A.C.T. の cis 型，trans 型，及び A.E.T. について，照射条件を変えて夫々のLD_{50}の約1/2量を照射直前に注射し，その後60分間に亘つて 700r を照射した実験例である．

A.E.T. は生存率80%を示し，殆んど変化は見

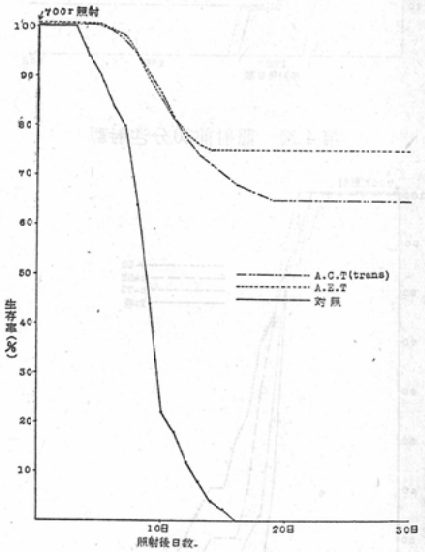
第7図　注射直後より60分間照射



られなかつたが，A.C.T. の cis 型，trans 型は共に生存率の低下を示し50%の生存で，前実験の照射前30分注射例に比較すると，約15%の低下である．

以上よりして，注射は照射前30分が防護作用を発揮させるのに良い様である．A.E.T.，A.C.T.（trans 型）について，LD_{50} の約1/2量を照射前30分に注射した実験例をまとめ，夫々，A.E.T.，A.C.T.（trans 型），対照群共に 90匹乃至 100匹の平均値を算出して描いたのが，第8図であるが，対照群は照射後3日目より死亡し始め，7日目より10日目にかけて最高死亡率を示し，16日迄

第8図　照射前30分注射群平均値



第4表　防護剤使用量の比較

	マウスに対する使用量	
	mg	μM
cysteamine·HCl	2.2 5.0	19.37 44.02
A.E.T.	5.0	17.78
A.C.T.	4.0 5.0	24.14 30.18
c-SM, t-SM.	3.53	19.75
t-SCCT.	4.82	19.93
S.C.T.	3.77	19.46
t-T.G.	10.0	30.50
cysteamine	3.0	38.89

に全て死亡している．A.E.T. は75%，A.C.T.（trans 型）は65%，の生存率を示しているが，二者共6日目より死亡し始め，同じ傾向の曲線を描いている．A.E.T. には，14日目以後の死亡は見られないが，A.C.T.（trans 型）の方は，その後も引続いて19日目迄死亡が見られる．

（3） 小括

A.C.T. と，その誘導体，及び A.E.T.，等について，放射線に対する防護作用を検討した．

1） 投与量と照射条件によつて防護効果も変動するが，注射は照射前30分が良く，投与量は少くとも LD_{50} の$^1/_2$量に近い量を必要とする様である

2） 総括的に，A.C.T. 65%，A.E.T.75%の生存率を呈し共に放射線に対する防護作用のある事を示したが，稍々，A.E.T. の方が A.C.T. に比して優つている様である．

3） 毒性が強い為に除外した NH_2 基の置換誘導体は別として，A.C.T. の誘導体中には，特に防護効果ありと考えられるものは無かつた．

V. 放射線照射家兎の末梢血液像に及ぼす影響に関する実験

先きの実験から放射線に対する防護作用ありと考えられる，A.C.T(cis 型，trans型）と，A.E.T を選出し，之が 300r 全身に一時照射された家兎の末梢血液像に如何なる影響を与えるかについて，特に，赤血球数，白血球総数，リンパ球数の変動について研究した．

（1） 実験方法

実験動物：同一条件にて飼育した健康なる 2.0 乃至 2.5kgの家兎の雄を用いた．

注射方法：薬品は全て5%溶液とし，使用直前調製した．注射は背部皮下注射とし，注射量は夫々の LD_{50} の約$^1/_5$量を使用し，A.C.T は cis 型，trans 型，共に約 150mg，A.E.T は約 250mgを注射した．一部の実験では，LD_{50} の約$^1/_2$量を使用した．

採血方法：採血は全て心臓穿刺にて約2ccを採血し，二重蓚酸塩にて処理した後，小泉[39]の発表した血球計算法に従つて，白血球計算は，ザーリー用ピペットにて0.02ccの血液を採りチュルク氏液0.38ccと混和し，赤血球計算は，0.02ccの血液を 4.0ccのハイエム氏液と混和し，夫々その一滴を取つて型の如く検鏡，計算した．

採血は，照射前，照射後24時間目，3日目，6日目，10日目，15日目（一部のもののみ），20日目とした．薬品を連続注射した群の採血は，その薬品の注射前に実施した．

照射条件：島津製作所製 信愛号，電圧 180KV，二次電流20mA，フイルター 0.7Cu+ 0.5Al，家兎焦点間距離90cm，及び 100cm，照射量 100r，300r．

家兎の四肢を固定し，腹側より全身照射をした．

先づ予備実験として，各薬品に対し家兎一匹宛使用し，その中で優れた結果を示したものを選び，家兎4匹宛用いて本実験を実施した．

予備実験：各々の実験は，A.C.T の cis 型，trans 型と，A.E.T，並びに対照の4群とした．

a）：LD_{50}の約$^1/_5$量注射後30分に 300r照射し，その後毎日10日間注射した実験．

b）：LD_{50} の約$^1/_5$量を照射前10日間毎日注射し，最後の注射後30分に 300r 照射した実験．

c）：LD_{50} の約$^1/_5$量注射後30分に 300r 照射した実験．

d）：LD_{50} の約$^1/_5$量注射後90分に 300r 照射した実験．

e）：LD_{50} の約$^1/_5$量注射後30分に 100r 照射した実験．

本実験：上記予備実験の中から，照射前30分に1回皮下注射し 300r照射した，c)，を選び出し，それと薬品を約倍量使用したものについて検討した．

A）：LD_{50} の約$^1/_5$量注射後30分に 300r照射した実験．

B）：LD_{50} の約$^1/_2$量注射後30分に 300r照射した実験．

（2） 実験結果

予備実験

a）：LD_{50} の約$^1/_5$量，即ち A.E.T は約 250 mg，A.C.T. は cis 型，trans 型共に約 150mgを

注射後30分に 300r 全身照射し，その後10日間毎日皮下注射した実験の赤血球数，白血球総数，リンパ球数の変動を夫々第5，6，7表に示した．

A.E.T 注射家兎は，連続注射4日目頃より食思減退，体重減少が他の家兎より著しかつた．

第5表は赤血球数の変動を示したもので，心臓穿刺過誤にて10日目に A.E.T，15日目に A.C.T（cis 型）の家兎が死亡したが，大体，1日目，3日目と減少し，その後徐々に回復に向つている．対照との間に特に有意の差は認められない．

第5表 照射前30分注射群の赤血球数の変動
（単位：万）
（照射後10日間毎日LD_{50}の約$^1/_5$量注射）

	前	1日	3日	6日	10日	15日	20日
A.C.T.（cis）	611	465	517	526	492	528	死亡
A.C.T.（trans）	620	586	549	535	537	551	553
A.E.T.	597	575	580	635	478	死亡	
対 照	607	582	479	521	555	574	528

第6表 照射前30分注射群の白血球数の変動（%）
（照射後10日間毎日LD_{50}の約$^1/_5$量注射）

	前	1日	3日	6日	10日	15日	20日
A.C.T.（cis）	100	81.0	13.5	37.8	63.5	28.3	死亡
A.C.T.（trans）	100	55.0	40.0	75.6	37.8	90.2	96.0
A.E.T.	100	74.0	15.0	17.6	34.0	死亡	
対 照	100	63.0	16.5	54.7	37.0	43.7	45.0

照射前の白血球数を夫々 100%として，爾後の白血球数を%で示した．

第6表は白血球総数の変動を示したものであり，全て，1日目，3日目と急激な減少を示し，6日目に一度増加し，再び10日目に減少し，その後徐々に回復に向つている．

唯，A.C.T（trans 型）のみが，非常に増減の激しい特異的な数値を示している．

第7表はリンパ球数の変動を示したもので，白血球総数の変動と同じ様な傾向の数値を示して居り，1日目，3日目と非常に激減し，白血球総数の減少が主としてリンパ球の減少に基因している事がわかるが，6日目に稍々増加し，10日目に再び減少の傾向を見せ，その後徐々に回復に向つている．

第7表 照射前30分注射群のリンパ球数の変動(%)
（照射後10日間毎日LD_{50}の約$^1/_5$量注射）

	前	1日	3日	6日	10日	15日	20日
A.C.T.（cis）	100	4.7	2.5	16.9	5.2	9.0	死亡
A.C.T.（trans）	100	32.0	8.5	22.0	23.0	41.0	27.0
A.E.T.	100	9.5	3.7	9.9	8.8	死亡	
対 照	100	14.0	6.1	17.0	12.0	25.0	27.0

照射前のリンパ球数を夫々 100%として，爾後のリンパ球数を%で示した．

第8表 照射前30分注射群の赤血球数の変動
（単位：万）
（照射前10日間毎日LD_{50}の約$^1/_5$量注射）

	前	1日	3日	6日	10日	20日
A.C.T.（cis）	570	535	557	488	474	586
A.C.T.（trans）	603	639	526	504	490	525
A.E.T.	509	402	428	424	420	461
対 照	547	552	503	495	432	549

b）：LD_{50} の約$^1/_5$量を 300r 照射前に10日間毎日注射した実験で，前回同様に A.E.T. 注射家兎は食思缺乏等を注射4日目頃より来たした．

第8表は赤血球数の変動を示したもので，各々，同じ様な傾向を辿り，照射後10日目迄軽い減少を続け，その後徐々に回復に向つている．各々の間に有意の差は認められない．

第9表は白血球総数の変動を示したものである．A.C.T の cis 型，trans 型共に，1日目，3日目の減少は対照より少く，稍々，白血球減少を抑制する作用がある様であるが，特に，A.E.T が優れて居り，3日目に25%強の減少を示し，照

第9表 照射前30分注射群の白血球数の変動（%）
（照射前10日間毎日LD_{50}の約$^1/_5$量注射）

	前	1日	3日	6日	10日	20日
A.C.T.（cis）	100	52.0	17.3	49.3	44.0	44.0
A.C.T.（trans）	100	93.3	26.6	40.0	44.0	28.0
A.E.T.	100	88.8	72.2	77.7	79.1	36.1
対 照	100	50.8	11.1	20.6	22.2	38.0

照射前の白血球数を夫々 100%として，爾後の白血球数を%で示した．

射前の白血球数の70%強に止つて居り，甚だ強い白血球減少抑制作用がある様である．20日目に於ては，対照，A.E.T，A.C.T の間に特別の差は認

められない.

第10表はリンパ球数の変動を示したもので，先きの実験のと同じ様な傾向の数値であるが，6日目の一時的増加の度合の大であるのが特異的である.

c)：LD_{50} の約1/5量を注射後30分に 300r 照射した実験結果を示したものである.

第10表　照射前30分注射群のリンパ球数の変動（%）
（照射前10日間毎日LD_{50}の約1/5量注射）

	前	1日	3日	6日	10日	20日
A.C.T.（cis）	100	8.2	7.0	35.0	16.5	23.5
A.C.T.（trans）	100	32.7	24.5	41.0	8.4	27.2
A.E.T.	100	28.5	34.8	66.6	5.6	17.4
対　照	100	16.6	10.8	21.0	11.5	28.5

照射前のリンパ球数を夫々 100%として，爾後のリンパ球数を%で示した.

第11表　照射前30分注射群の赤血球数の変動
（単位：万）
（LD_{50} の約 1/5 量1回注射）

	前	1日	3日	6日	10日	20日
A.C T.（cis）	565	519	448	504	544	473
A.C.T.（trans）	527	442	416	484	510	460
A.E.T.	561	482	420	491	474	460
対　照	589	532	488	524	595	590

第11表は赤血球数の変動を示したもので，前回同様，1日目，3日目と減少し，6日目，10日目と増加して居り，全てが同じ傾向を辿つて殆んど平行して変動し，各々の間に有意の差は認められない.

第12表は白血球総数の変動を示したもので，A.E.T, A.C.T（cis 型，trans 型）共に，その白血球数減少に対する抑制作用の優れている事を示している．即ち，対照は3日目の減少が85%以上に達し，照射前の値に対し10%強に迄低下しているのに対し，A.E.T は60%，A.C.T は40%乃至50%と照射前の値の約半分乃至それ以上の値に止つている.

10日目に至つては，対照は減少しているのに，A.E.T, A.C.T に反つて増加して居り，20日目に於ても，対照との間に有意の差が認められる.

第12表　照射前30分注射群の白血球数の変動（%）
（LD_{50}の約1/5量1回注射）

	前	1日	3日	6日	10日	20日
A.C.T.（cis）	100	84.4	55.5	73.3	97.7	53.0
A.C.T.（trans）	100	44.5	44.5	55.4	63.0	50.0
A.E.T.	100	104.0	42.1	47.3	94.7	47.0
対　照	100	34.5	13.2	30.9	17.7	28.0

照射前の白血球数を夫々 100%として，爾後の白血球を%で示した.

第13表　照射前30分注射群のリンパ球数の変動（%）
（LD_{50} の約 1/5 量1回注射）

	前	1日	3日	6日	10日	20日
A.C.T.（cis）	100	10.5	11.7	33.2	14.5	28.5
A.C.T.（trans）	100	8.8	13.5	39.5	25.8	30.9
A.E.T.	100	7.0	15.8	43.6	64.6	36.3
対　照	100	8.1	8.3	13.1	10.8	27.3

照射前のリンパ球数を夫々 100%として，爾後のリンパ球数を%で示した.

第13表はリンパ球数の変動を示したもので，前回と同様に似た変動を示しているが，唯 A.E.T が10日目に増加しているのは特異的である.

d)：LD^{50} の約1/5量を注射後90分に 300r 照射したもので，A.C.T（trans 型），A.E.T，対照の3群として実施した.

第14表は赤血球数の変動を示したもので，今迄のものと同様に，1日目，3日目と減少し，その後徐々に回復の傾向を示し，3者殆んど平行して変動し，これらの間に有意の差は認められない.

第14表　照射前90分注射群の赤血球数の変動
（単位：万）（LD_{50} の約1/5量1回注射）

	前	1日	3日	6日	10日	15日	20日
A.C.T.（trans）	506	459	423	457	478	474	492
A.E.T.	563	514	516	545	525	517	593
対　照	572	534	490	508	521	523	535

第15表は白血球総数の変動を示したもので A.E.T, A.C.T（trans 型）は，対照より稍と上廻つた成績にて，若干の白血球減少阻止作用は認められるが，先きの照射前30分に注射した群に比較すると遥かに劣つている．前回と同様に，A.E.T の方が A.C.T（trans 型）よりは少しではある

第15表　照射前90分注射群の白血球数の変動（%）
（LD_{50} の約 1/5 量1回注射）

	前	1日	3日	6日	10日	15日	20日
A.C.T.（trans）	100	67.4	32.5	39.7	30.1	30.1	43.3
A.E.T.	100	100	31.1	44.2	54.0	49.1	59.0
対　照	100	42.1	15.7	30.2	22.2	26.1	30.9

照射前の白血球数を夫々 100%として，爾後の白血球数を%で示した．

が良い様である．

第16表は，リンパ球数の変動を示したものであり，今迄と同様に3日目に減少し，6日目に若干ながらも増加し，10日目に再び減少し，その後再び増加しているが，A.C.T.（trans 型）が特異的に増減の激しい変動を示した．

e）：LD_{50} の約1/5量注射後30分に 100r 照射したものの成績であるが，照射量が 100r である為に血液像の基本的変動が少く，各々のものが殆んど平行した変動を示した．

第16表　照射前90分注射群のリンパ球数の変動（%）
（LD_{50} の約 1/5 量1回注射）

	前	1日	3日	6日	10日	15日	20日
A.C.T.（cis）	100	29.6	23.4	57.2	12.0	53.0	46.8
A.E.T.	100	10.4	5.8	19.3	13.5	23.5	43.0
対　照	100	11.7	19.2	19.6	14.1	5.2	14.6

照射前のリンパ球数を夫々 100%として，爾後のリンパ球数を%で示した．

第17表は，赤血球数の変動を示したもので，1日目，3日目と軽度の減少をした後，徐々に回復しているが，全て平行した変動で各々に有意の差は全く認められない．

第17表　照射前30分注射群の赤血球数の変動
（単位：万）（LD_{50} の約1/5量1回注射，100r照射）

	前	1日	3日	6日	10日	20日
A.C.T.（cis）	563	518	474	507	536	578
A.C.T.（trans）	512	494	454	522	472	526
A.E.T.	528	532	498	517	524	519
対　照	542	493	458	528	592	539

第18表は，白血球総数の変動を示したものであるが，基本的変動が小さく，各々の間に有意の差は認められない．

第18表　照射前30分注射群の白血球数の変動（%）
（LD_{50} の約 1/5 量1回注射，100r照射）

	前	1日	3日	6日	10日	20日
A.C.T.（cis）	100	56.1	42.4	67.1	60.9	68.4
A.C.T.（trans）	100	50.8	33.8	54.2	56.4	62.1
A.E.T.	100	75.2	30.7	46.3	59.8	59.8
対　照	100	42.7	53.1	61.2	55.4	85.5

照射前の白血球数を夫々 100%として，爾後の白血球数を%で示した．

第19表は，リンパ球数の変動を示したものであるが，今迄の実験の 300r 照射群と異なり，リンパ球数の変動が大きく，6日目の増加の度が著明である．之は，やはり 100r 照射の為に，白血球数の基本的変動が 300r のものに比して少い，と言う事と大いに関連していると思われる．

第19表　照射前30分注射群のリンパ球数の変動（%）
（LD_{50}の約1/5量1回注射，100r照射）

	前	1日	3日	6日	10日	20日
A.C.T.（cis）	100	28.6	7.2	65.9	25.4	39.1
A.C.T.（trans）	100	28.3	41.1	77.6	63.0	51.2
A.E.T.	100	37.8	18.3	62.0	44.6	66.9
対　照	100	25.1	22.4	77.6	35.6	84.8

照射前のリンパ球数を夫々 100%として，爾後のリンパ球数を示した．

第20表　照射前30分注射群の赤血球数の変動
（単位：万）
（LD_{50} の約 1/5 量1回注射）

		前	1日	3日	6日	10日	15日	20日
A.C.T.（trang）	（1）	479	442	416	484	510	500	465
	（2）	571	527	445	442	474	513	522
	（3）	472	429	431	486	485	495	523
	（4）	544	409	442	458	493	492	534
	平均	516	451	433	467	490	500	511
A.E.T.	（5）	588	482	420	491	474	456	460
	（6）	589	504	496	396	485	493	515
	（7）	489	439	408	402	401	415	488
	（8）	486	464	421	436	495	529	509
	平均	538	472	436	431	463	457	493
対　照	（9）	607	582	479	521	555	574	528
	（10）	547	549	503	495	432	501	549
	（11）	586	532	488	524	595	545	590
	（12）	555	483	480	495	491	472	487
	平均	573	536	487	508	518	523	538

本実験

A）：LD_{50} の約1/5量注射後30分に 300r照射したもので，A.C.T.（trans 型），A.E.T，対照の3群とし，1群4匹宛とした．赤血球，白血球，リンパ球の変動を夫々第20，21，22表に示したが，之を図示すると次の通りである．

第21表　照射前30分注射群の白血球数の変動（%）
（LD_{50} の約 1/5 量1回注射）

		前	1日	3日	6日	10日	15日	20日
A.C.T.（trans）	（1）	100	64.4	36.5	39.9	38.5	35.1	43.4
	（2）	100	76.5	39.4	49.2	47.3	50.5	58.6
	（3）	100	66.2	28.5	34.8	35.1	34.3	45.8
	（4）	100	59.3	31.6	37.7	39.3	31.7	50.6
	平均	100	66.6	34.0	40.4	40.2	37.9	49.6
A.E.T.	（5）	100	85.2	42.1	47.3	89.2	51.5	57.0
	（6）	100	75.5	55.4	68.3	90.1	68.4	54.4
	（7）	100	90.1	48.2	81.0	81.2	57.1	48.9
	（8）	100	73.2	31.5	64.9	65.1	63.4	72.5
	平均	100	81.0	44.3	65.5	81.4	60.1	58.2
対照	（9）	100	55.0	16.5	43.7	33.0	31.1	33.2
	（10）	100	50.8	11.4	20.6	22.2	28.2	38.0
	（11）	100	34.2	13.4	30.9	17.7	26.1	28.2
	（12）	100	35.2	24.3	27.6	21.1	19.4	25.8
	平均	100	43.8	16.4	30.7	23.5	26.2	31.3

照射前の白血球数を 100%として，爾後の白血球数を%で示した．

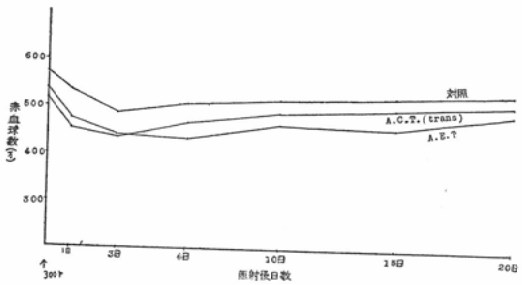
第22表　照射前30分注射群のリンパ球数の変動（%）
（LD_{50} の約 1/5 量1回注射）

		前	1日	3日	6日	10日	15日	20日
A.C.T.（trans）	（1）	100	8.8	13.5	39.5	25.8	37.8	30.9
	（2）	100	18.5	9.0	45.8	16.1	26.7	30.2
	（3）	100	12.1	12.1	42.5	24.4	39.6	45.0
	（4）	100	17.1	15.0	50.6	31.1	45.3	47.6
	平均	100	14.1	12.4	44.6	24.3	39.6	38.4
A.E.T.	（5）	100	7.0	15.8	43.6	28.7	30.2	36.3
	（6）	100	3.8	12.9	31.1	22.6	22.0	22.5
	（7）	100	8.9	7.2	24.3	14.5	19.3	25.5
	（8）	100	3.3	13.2	38.7	15.2	31.2	40.2
	平均	100	5.7	12.3	34.4	20.2	25.7	31.1
対照	（9）	100	14.0	6.1	27.0	12.0	25.0	27.0
	（10）	100	16.6	10.8	21.0	11.5	18.0	28.5
	（11）	100	7.9	13.1	38.9	22.3	30.2	40.3
	（12）	100	11.7	19.2	19.6	14.1	13.1	14.6
	均平	100	12.5	12.3	26.6	14.9	21.6	27.6

照射前のリンパ球数を夫々 100%として，爾後のリンパ球数を%で示した．

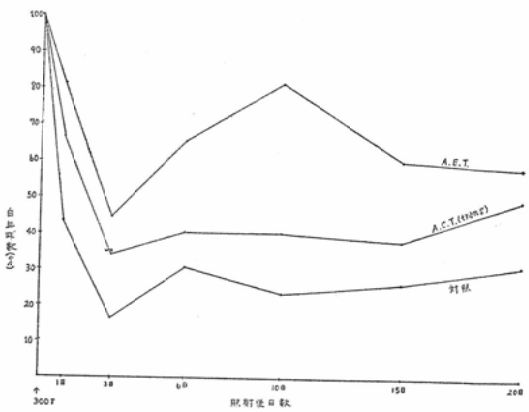
第9図は，赤血球数の変動を示したもので，すでに予備実験にて見られた如く，1日目，3日目と軽く減少し，その後徐々に回復へと向つて居り，各々の間に有意の差は認められず，3者が殆んど平行して変動している．

第9図　照射前30分注射群の赤血球数の変動
（LD_{50}の約 1/5 量注射）



第10図は，白血球総数の変動を示したもので，A.C.T(trans 型)，A.E.T 群は，共に対照群よりは白血球の減少が少く，阻止作用のある事が認められる．殊に，A.E.T は A.C.T（trrns 型）よりも其の作用が優れて居り，3日目の減少を示す谷も対照群が約15%であるのに，A.E.T は約15%，A.C.T は約35%であり，その後6日目に60%，10日目に80%以上に増加して居り，対照群，A.C.T. 群が軽い平行的な増減を示しているのに対し，非

第10図　照射前30分注射群の白血球数の変動
（LD_{50} の約 1/5 量注射）



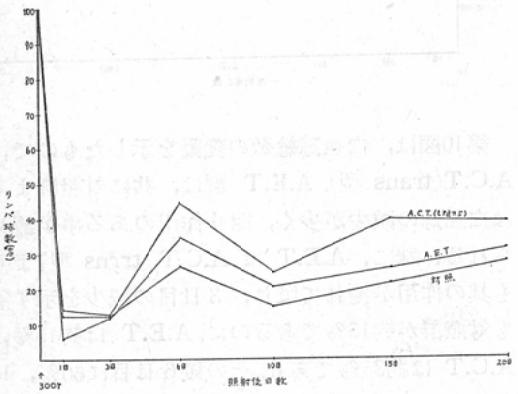
常に特異的である．

20日目に於ては，A.E.T 群，A.C.T 群の間に特に著明な差は認められなくなつているが，共に対照群よりは上廻つた成績を示している．

第11図は，リンパ球数の変動を示したものであり，A.E.T 群，A.C.T 群共に対照群に比して大きい変動をなし，対照群よりは回復力のある事を示している．

変動の傾向としては，白血球総数の変動と同様の経過を辿り，1日目，3日目，と減少し，6日目に増加し，10日目に再び減少し，その後徐々に回復している．

第11図　照射前30分注射群のリンパ球数の変動
（LD_{50} の約 1/5 量注射）



B）：LD_{50} の約1/2量を注射後30分に 300r照射したもので，A.C.T（trans 型），A.E.T，対照の3群とし，1群4匹宛とした．赤血球，白血球，リンパ球の変動を夫々第23，24，25表に示したが，之を図示すると次の通りである．

第12図は，赤血球数の変動を示したもので，今迄のと同様に，1日目，3日目と軽く減少し，その後徐々に回復しているが，3者共平行的に変動し有意の差は認められず，又，前実験の注射量の倍以上を投与しているが，その赤血球数の変動には，全く差が認められない．

第13図は，白血球総数の変動を描いたものであり，変動の経過は今迄に示したのと全く同様であり，1日目，3日目と減少し，6日目に一時的に増加し，再び10日目に減少し，その後徐々に回復

第23表　照射前30分注射群の赤血球数の変動
（単位：万）（LD_{50}の約1/2量1回注射）

		前	1日	3日	6日	10日	15日	20日
A.C.T.（trans）	(1)	638	582	539	561	587	590	601
	(2)	512	473	469	481	461	481	492
	(3)	598	543	519	532	554	587	571
	(4)	628	606	561	530	558	562	548
	平均	594	551	522	526	540	555	553
A.E.T.	(5)	582	541	489	512	523	535	541
	(6)	498	467	415	433	409	437	452
	(7)	601	553	529	532	561	572	573
	(8)	579	535	435	415	459	520	514
	平均	565	524	467	473	488	516	520
対照	(9)	607	582	479	521	555	574	528
	(10)	547	549	503	495	432	501	549
	(11)	586	532	488	524	595	545	590
	(12)	555	483	480	495	491	472	487
	平均	573	536	487	508	518	523	538

第24表　照射前30分注射群の白血球数の変動（%）
（LD_{50} の約 1/2 量1回注射）

		前	1日	3日	6日	10日	15日	20日
A.C.T.（trans）	(1)	100	69.2	41.1	52.2	43.7	45.0	53.3
	(2)	100	73.1	50.7	57.8	47.2	43.4	55.1
	(3)	100	49.4	30.9	39.3	32.4	36.1	39.9
	(4)	100	68.7	24.5	25.1	43.9	37.9	50.5
	平均	100	65.1	36.8	43.6	41.8	40.6	49.7
A.E.T.	(5)	100	83.1	39.2	60.1	48.3	52.4	58.0
	(6)	100	90.3	55.3	67.1	59.2	60.1	57.2
	(7)	100	63.4	41.1	43.2	38.3	41.2	42.3
	(8)	100	72.0	38.4	54.4	41.4	46.7	49.3
	平均	100	77.2	43.5	56.2	46.8	50.1	51.7
対照	(9)	100	55.0	16.5	43.7	33.0	31.1	33.2
	(10)	100	50.8	11.4	20.6	22.2	28.2	38.0
	(11)	100	34.2	13.4	30.9	17.7	26.1	28.2
	(12)	100	35.2	24.3	27.6	21.1	19.4	25.8
	平均	100	43.8	16.4	30.7	23.5	26.2	31.3

照射前の白血球数を夫々 100%として，爾後の白血球数を%で示した．

に向つている．

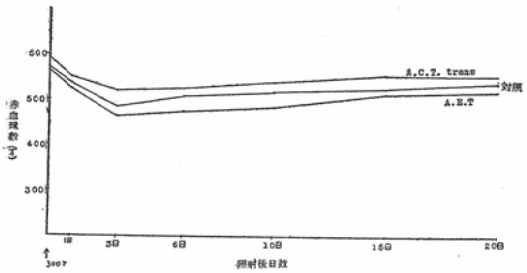
A.C.T（trans 型），A.E.T は，対照群に比較すれば白血球減少も少く，白血球減少に対する阻止作用のある事は認められるが，A.C.T 群は，前実験の LD_{50} の約1/5量注射した群との間に特別の有意の差は認められず，殆んど同じ程度の変動値

第25表　照射前30分注射群のリンパ球数の変動（%）（LD_{50}の約1/2量1回注射）

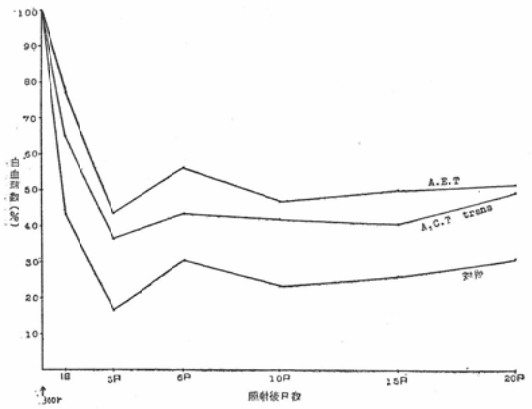
		前	1日	3日	6日	10日	15日	20日
A.C.T. (trans)	(1)	100	17.2	9.9	25.3	19.2	32.3	37.2
	(2)	100	36.4	21.3	39.2	28.1	48.5	53.6
	(3)	100	40.1	27.8	43.2	29.7	43.1	45.3
	(4)	100	25.9	15.4	13.5	18.2	36.5	38.3
	平均	100	29.9	18.6	30.3	23.8	40.1	43.6
A.E.T.	(5)	100	31.4	23.3	14.1	17.3	29.4	58.2
	(6)	100	15.3	8.9	12.5	24.1	22.1	39.4
	(7)	100	27.5	19.1	23.2	19.3	21.4	48.8
	(8)	100	18.2	19.9	11.0	11.3	21.5	43.4
	平均	100	23.1	17.8	15.2	18.0	23.6	47.7
対照	(9)	100	14.0	6.1	27.0	12.0	25.0	27.0
	(10)	100	16.6	10.8	21.0	11.5	18.0	28.5
	(11)	100	7.9	13.1	38.9	22.3	30.2	40.3
	(12)	100	11.7	19.2	19.6	14.1	13.1	14.6
	平均	100	12.5	12.3	26.6	14.9	21.6	27.6

照射前のリンパ球数を夫々100%として，爾後のリンパ球数を%で示した．

第12図　照射前30分注射群の赤血球数の変動（TD_{50} の約 1/2 量注射）



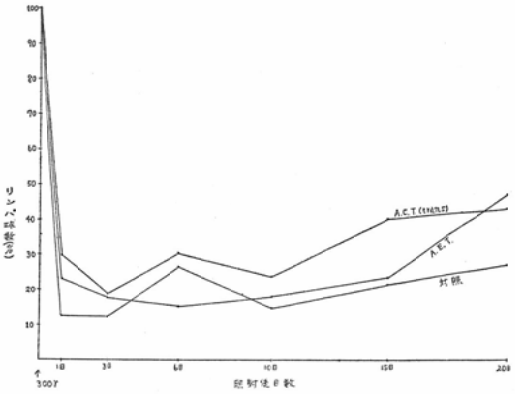
第13図　照射前30分注射群の白血球数の変動（LD_{50} の約 1/2 量注射）



を示しているし，A.E.T 群は寧ろ前実験の LD_{50} の約1/5量注射した群よりも，白血球減少に対する抑制作用が劣る様である．

第14図は，リンパ球数の変動を示したもので，前回と同様の変動経過を示している．

第14図　照射前30分注射群のリンパ球数の変動（LD_{50} の約 1/2 量注射）



（3）　小括

A.C.T, A.E.T, について，300r 全身照射された家兎の末梢血液像に及ぼす影響を検討した．

1）　白血球数減少を抑制する作用は，照射前30分に1回注射するのが良く，照射前，或いは後に連続注射しても，特別の効果は認められない．

2）　白血球減少を抑制する作用を発揮させるには，その照射条件と，薬品の投与方法，等を適合させる必要がある．

300r 照射に対しては，LD_{50} の約1/5量投与が最適の様であり，これ以上に投与量を増加せしめても，その白血球数減少を抑制する作用は増大しない．

3）　100r 照射例は，血球数の基本的変動が少く，薬品投与に依る効果判定は不能である．

VI.　総括並びに考按

A.C.T，及び其の誘導体の毒性を検査したが，Langendorff[9)13)14)] が cysteamine 誘導体について，$HS\text{-}(CH_2)x\text{-}N\langle^{R_1}_{R_2}$ の形に於て NH_2 を Alkyl で置換したものは毒性が増加する，と報告している如く，A.C.T の NH_2 のHを Methyl, Ethyl

で置換すると，共に毒性が増加した．SHのHをMethyl で置換したものは毒性が減じたが，Ethyl置換は毒性が増した．即ち，SHのH置換は，C-Ketteが1ケの場合にのみ毒性が減じ，C-Ketteが2ケ以上に於ては毒性が増加する様に思われる．

NH_2，SHのHを同時に置換したc-SCCT，t-SCCT，t-TG等は，毒性が減少した．

以上の事から，A.C.TのNH_2の置換は毒性を増加せしめるが，毒性を減少せしむるには，SHをC-Ketteケで置換するか，NH_2，SHを同時に置換するか，であるが，遊離のSHを固く置換すると毒性は減少しても放射線に対する防護作用も，又，減弱するか，消失してしまうので，SHを軽く置換封鎖し体内で分解して遊離のSHとしての作用を回復する様な化学物質が望ましい．

cysteamineのLD_{50}に関しては，Bocq[7]は350mg/kgと述べ，Doherty等[19]は275mg/kgと報告しているが，この差異は，Abrams[41]，Ellinger[42]，安藤[43]，Kohn[44]等が動物の種類，年齢，性別，等に依つて感受性が夫々異なる事を述べている事から納得出来る．

私の実験ではD.D.種のマウスの雄を用いたが，A.E.TのLD_{50}は515mg/kgであつたが，Doherty等[19]は，C_3H系のマウスの雌を用いてLD_{50}は690mg/kgと報告しているが，この場合の差異に関しても，一応，前述と同様に解釈する事が出来る．

これ迄に，Patt，Bacq，Langendorff等が実験をやつているのは，大部分が照射直前に放射線に対する防護剤と考えられる薬品を注射した例であり，照射後の投与は生存率の改善には意味が無く，照射前投与でないと防護作用が無いと言つているが，私の実験では照射直前投与群にては放射線に対する防護作用は，第1図に示した如く殆んど認められなかつた．これは，実験に使用したマウスの種類による差異も有るだろうし，又，Patt[2]も言つている如く，注射量と照射量の適合，或いは，注射時間と照射条件との関係にもよると考えられる．即ち，注射してから薬品が身体に充分に滲透し，放射線防護作用を呈するに足る充分な量が入つた時に照射されない限り，防護効果は出て来ない．従つて，照射直前注射群に作用が認められなかつたのは，私の実験では，700r照射時間は約10分間であり，この10分間にては薬品が充分に身体の細胞に廻り切れなかつたか，或いは，身体には廻つたとしても其の作用を充分発揮出来る段階には立ち到つていない時期に照射された為と考えられる．

この事から注射時間を照射前90分とし，充分薬品の効果が出るであろう時期を期待して実施した．所が，第2，3図に示した如く，照射直前注射群よりは稍々生存日数の延長を認め，A.C.T（trans型）が20%の30日後生存率を示したが，特に防護作用が有る様には認められなかつた．Krahe，Künkel[50][51]は，動物を冬眠状態にして置くと放射線に対する感受性が非常に低下し，又，Thyroxineを使用して照射した実験にて言つている様に，照射時に基礎代謝を亢進させると放射線に対する感受性が増大する事を示して居り，第2，3図にて，A.E.T，t-SCCT，が，対照群よりも早くから死亡し始め，尚，早期に100%死亡してしまつた事は，これらの薬品が放射線照射時の注射後90分には，生体の基礎代謝を何らかの形で亢進させたか何かで，放射線に対する感受性が増大したのではないかと考えれば説明はつくが，今の所，早く死亡した原因に就いてはわからない．

以上より，照射前90分の注射は特別に放射線に対する防護効果があつたとは云えない結果を示したが，cysteamineは注射後1時間にて放射線に対する感受性が元に戻つてしまうと云う事が報告[7]されて居り，A.E.T，A.C.T，も，この様な吸収，排泄関係があり，その為に，90分では放射線に対する感受性が大部分元に戻つてしまい，為に防護効果が殆んど見られなかつたと考えて，注射時間を前2者の中間を取つて照射前30分として実施した．

照射前30分注射に於て，c-SM，t-SMは照射前90分注射例に比して明らかに生存率の上昇を認めた．即ち，薬品の吸収と照射の時間的関係が，そ

の防護作用の有無，或いは，強弱を論ずる場合に考慮を要する問題であると云える．

以上から，大体照射前30分注射が最も有効であると考え，A.C.T，A.E.T，cysteamine·HCl について実施した結果が第5図に示すものであり，夫々優れた防護作用を呈した．

cysteamine 3 mgを照射前に投与して，Bacq[7] は使用したマウス10匹の全ての生存を報告し，Langendorff[6] は，マウス50匹を使用して50%の生存率を報告，Doherty[19] は $C_{57}BL$ のマウスの雄を用いて56%の生存率を報告しているが，私の実験で使用したものは cysteamine·HClであり，且つ cysteamine 3 mgに対する等価量の1/2の 2.2 mgを使用した為に，量的に不足だつたので生存率も20%で，A.C.T，A.E.T，に比し遥かに低い生存率しか呈さなかつた．

又，t-SM は20%の生存率を示したが，A.C.T の70%に比較すれば遥かに劣り，Langendorff[9] も言つている如く，SHのHを固く置換してしまう事は，その放射線に対する防護作用を減弱せしめる事がわかる．

第6図に示す如く，5 mg注射した A.C.T (trans 型）は生存率65%で，第5図の4 mg注射した例の生存率70%と似た様な結果であり，LD_{50} の1/2量に近い量の投与になると，それから最小致死量に至る間の少々の投薬量の増減は，その放射線に対する防護作用の増減に対して，あまり意味がない様である．

之に対し，cysteamine·HClは前回 2.2mgの使用で僅か20%の低い生存率であつたが，殆んど最小致死量に相当している5 mgを投与すると，生存率も70%となり50%の上昇が認められ，Doherty[19]，Langendorff[9] の報告した生存率を遥かに上廻る良い成績であり，この点から考えても，薬品は最小致死量（最大耐量を越えて，最初の1匹が死ぬ量の意）に近い量を使用しないと効果が期待出来ない，と云つた Langendorff[6] の言もうなづける．

要するに，一応薬品の投与は最小致死量に近い量を投与しないと，その放射線に対する防護作用は期待出来ないが，その薬品の LD_{50} の1/2量以上になると其の最小致死量迄の間の投与量の増減は，あまり防護効果の優劣には影響がない様である．

第7図は，照射条件を変えて注射直後から60分間に亙つて 700r 照射したものである．

薬品は注射直後より徐々に吸収され，大体1時間位で体外に排泄されるか，又，その作用の大半を失つてしまう様であるので，その体内に存在していると考えられる時間中に亙つて照射してみた．

図に示す通り，A.E.T は，照射前30分に1回注射した群と同様で殆んど変化なく，80%の生存率を呈しているが，A.C.T は cis 型，trans 型共に生存率50%で，照射前30分注射例に比較して幾分の低下を来たしている．これは，照射前30分注射が適当である，と言う事に対する一種の裏付けを成すものであると考える事が出来る．

Lawrence[45] は，704r 照射群は照射後14日迄に死亡すると述べて居り，Quastler[46] は，600r 乃至1200r 照射では2週間は生存している，と言つているが，私の実験でも同様の結果を示し，総括してみると，対照群は，700r 照射後4日目から死亡し始め，16日目迄に 100%死亡している．特に，照射後8日目から10日目迄の3日間に約60%が死亡している．

A.E.T 群は 75%，A.C.T（trans 型）は65%の生存率にて，稍々，A.E.T の方が A.C.T（trans 型）よりも，放射線に対する防護作用に於て優つている様に思う．又，この A.E.T と，A.C.T の生存率曲線が，殆んど同じ経過を辿つているのも興味深いものがあるが，死亡は対照群より遅れて6日目より始まり，A.E.T 群は14日迄，A.C.T 群は19日迄であり，その後の死亡は認められなかつた．

家兎末梢血液像の変化に就いては，Hollaender[33] が 300r 全身一時照射群にては，3日，10日に白血球数減少の谷があり，6日目に一時的の経度増加の山がある事を示しているが，私の実験でも同様の変化を示した．

100r 一時全身照射群は，白血球数の基本的変動そのものが少く，薬品の投与は，白血球数の増加等に全く影響を与えなかつた．

300r 全身一時照射の前，及び後に，夫々10日間注射した例では，連続注射による副作用と考えられる食思欠乏を来たしたものがあり，特に A.E.T に於て顕著であつた．

白血球数減少を抑制する作用は，照射前30分に1回注射した群と同等か，或いは，それ以下のものであり，連続注射に依る効果は特別認められない様である．

照射前90分注射群は，対照に比較すれば，白血球数減少を抑制する作用が認められるが，照射前30分注射群に比較すると，その作用は著るしく劣る様である．これは，先きの防護作用の実験にて示した照射前30分注射群と，前90分群の生存率の場合と同様に，投与時間が明らかに関与していると思われる．

今迄の所，300r 全身一時照射に対しては，照射前30分に LD_{50} の約$^1/_5$量の1回投与群に白血球数減少の抑制作用が著明に認められ，最も優秀であると考えられる．LD_{50} の約$^1/_2$量投与群では，投与量は増加しているのに，白血球減少の抑制作用は LD_{50} の約$^1/_5$量投与群と同じ程度か，若干劣る様であり，一定の照射量に対し，或る程度の投与量は必要であるがそれ以上投与量を増しても作用は増強しない．

照射後10日目迄は，A.E.T 注射家兎の方が白血球減少も少く，優秀なる白血球減少抑制作用のある事を示しているが，20日目に至ると，A.C.T, A.E.T の間に特別の差は認められなくなつている．

リンパ球数の変動は，殆んど全ての例に於て，白血球総数の変動と一致した傾向を辿つている．即ち，白血球総数の減少の主役を演じているのは，リンパ球である．

赤血球数の変動は，軽微であり，照射後3日目に軽い減少が見られるが，その後徐々に元の値に戻つて居り，且つ，対照群，A.C.T, 群，A.E.T 群の変動は平行的であり，これらの間には，全く有意の差は認められない．

VII 結　語

私は新しい放射線防護物質について，その毒性，放射線に対する防護作用，全身照射された家兎の末梢血液像に及ぼす影響，について研究し次の結論を得た．

1) A.C.T. は trans 型の方が cis 型よりも一般的に言つて毒性が低く，又，A.C.T の毒性は，SHのHを C-Kette 1ケで置換するか，SH, NH_2 の両方を置換封鎖すると減弱する．

2) A.C.T., A.E.T 共に放射線に対する著明な防護作用があり，且つ，白血球減少を抑制する作用が認められたが，A.E.T の方が A.C.T. よりも稍々優つている様である．

3) 放射線防護作用，及び白血球減少抑制作用が，最も優れた効果を発揮するのは，照射直前注射，照射前30分注射，照射前90分注射の中，照射前30分注射である．

4) 薬品の投与量は，放射線防護作用に於ては，LD_{50} の約$^1/_2$量から最小致死量の間の量が良い．又，白血球減少抑制作用に於ては，300r 照射にて LD_{50} の約$^1/_5$量の投与が適当であり，それ以上に増量しても作用の増強は認められない．

本稿の一部を第17回日本医学放射線学会に於て展示した．

（稿を終るに臨み，御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師入江教授に満腔の謝意を捧げると共に，常に御便宜を与えられた教室員各位，並に本学薬学科田口教授，小島氏，及び御援助を賜つた陸上自衛隊福岡地区病院長平野博士に深甚の謝意を捧げます）．

文　献

1) Patt, H.M., Tyree, E.B., Straube, R.L., Smith, D.E.: Science 110 (1949), 213. — 2) Patt, H. M., Smith, D.E., Tyree, E.B., Straube, R. L.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 73 (1950), 18. — 3) Smith. D.E., Patt, H.M., Tyree, E.B., Straube, R.L.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 73 (1950), 198. — 4) Patt, H.M., Blackford, M.E., Straube, R.L.: Proc. Soc. Exper. Biol, Med. 80 (1952), 92. — 5) Straube. R.L., Patt, H.M.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 84 (1953), 702. — 6) H. Langendorff: Strahlentherapie. 93 (1954), 281. — 7) Z.M. Bacq: Acta Radiologica. 41 (1954), 47. — 8) Bacq, Z.M., Herve, A.: Strahlentherapie.

95 (1954), 215. — 9) H. Langendorff, R. Koch, U. Hagen: Strachelentherapie. 95 (1954), 238. — 10) H. Langendorff, R. Koch.: Strahlentherapie. 94 (1954), 411. — 11) H. Langendorff, R. Koch.: Strahlentherapie. 98 (1955), 245. — 12) H. Langendorff, R. Koch.: Strahlentherapie. 95 (1954), 535. — 13) H. Langendorff, R. Koch.: Strahlentherapie. 99 (1956), 567. — 14) H. Langendorff, R. Koch, U. Hagen.: Strahlentherapie. 100 (1956), 137. — 15) H. Langendorff, A. Catsch, R. Koch.: Strahlentherapie, 102 (1957), 291. — 16) Heinz Heuwieser.: Strahlentherapie. 95 (1954), 330. — 17) G. Baldini, M.D., and L. Ferri, M.D.: Brit. J. Radiol. XXX (1957), No. 350. — 18) G. Baldini, M.D., and L. Ferri, M.D.: Brit. J. Radiol. XXIX (1956), 623. —19) D.G. Doherty, W.T. Burnett.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 89 (1955), 312. — 20) H. Langendorff, R. Koch:. Naturewissenschaft. 43 (1956), 524. — 21) B.G. Crouch, R.R. Overman.: Science. 125 (1957), 1092. — 22) R. Shapira, D.G. Doherty, W.T. Burnett.: Radiation Research. 7 (1957), 22. — 23) R. Shapira, D. G. Doherty, W.T. Burnett.: Radiation Research. 7 (1957), 13. — 24) 早川浩助：福岡医学雑誌, 49巻, 5号, 1958. — 25) 山口梅雄：福岡医学雑誌, 49巻, 6号, 1958. — 26) Heinecke.: Münch. Med. Woch. 1903, S 2090, 1904, S 785. — 27) W. Siegel.: Strahlentherapie. 11 (1920), 64. — 28) Bock.: Strahlentherapie. 16 (1924), 775. — 29) Gasti.: Strahlentherapie. 32 (1929), 38 (1930). — 30) 金万廉，進井敏子：日放医会誌, 1巻, 昭8. — 31) 重藤文夫：日医放会誌, 7巻, 1号, p. 193, 昭14. — 32) 西田文作：日医放会誌 12巻, 1号, p. 30, 昭27. — 33) Alexander Hollaender.: Radiation Biologie I, part 2. — 34) Hayer.: Strahlentherapie. 50 (1934), 193. — 35) 三野正：日医放会誌, 15巻, 11号, p. 1004, 昭31. — 36) 宮坂五一郎，雨宮恒久：日医放会誌, 15巻, 9号, p. 826, 昭31. — 37) 鴨井安宅：医学研究, 23巻, 1号, 昭28. — 38) 神田耕介：九大医報, 24, 3, 昭29. — 39) 小泉明：日新医学, 38, 4, 252 (S 26). — 40) 池田良雄：薬物致死量集. — 41) H.L. Abrams.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 76, 729—732 (1951). — 42) Ellinger, F., Morgan, J.E., Commander and Cook. E.B.: Radiology. 64 : 210, 1955. — 43) 安藤洪次，田嶋嘉雄：動物実験法. — 44) Henry, I. Kohn and Robert. F. Kallman.: Radiation Research. 5, 309—317 (1956). — 45) Lawrence, J.H., Tennant, R.L.: J. Exp. Med. 66 (1937), 667. — 46) Quastler, H.: Amer. J. Roentgenel. Rad. therap. 54(1945), 449. — 47) A.W. Kimball, W.T. Burnett, D.G. Doherty.: Radiation Research. 7, 1—12(1957). — 48) D.G. Doherty, R. Shapira, W.T. Burnett.: J. Amer. Chem. Soc. 79, 5667 (1957). — 49) D. G. Doherty, J. X. Khym, R. Shapira.: J. Amer. Chem. Soc. 79, 5663 (1957). — 50) H.A. Künkel, U. Heckmann.: Strahlentherapie. 106(1958), 256. — 51) M. Krahe, H.A. Künkel.: Strahlentherapie. 106 (1958), 260.

An Experimental Study of Certain New Chemicals as Protective Agents against Radiation Injury.

By

Ryo Katsuhara

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

The protective effect against radiation mortality of mice, the effect against the radiation injury of the peripheral blood of rabbits and the toxity of S-2-aminoethylisothiuronium •Br•HBr. (A.E.T.) and dl-2-aminocyclohexanethiol•HCl. (A.C.T.) and its derivatives were studied.

The whole body x-ray irradiation of 700 r for mice and of 300 r for rabbits were performed.

Results

1) A.C.T. and A.E.T. acted as protective agents against the radiation mortality and

the leukocytopenia.

A.E.T. seemes a little more effective than A.C.T..

2) These actions of the chemicals were more remarkably promoted when the chemicals were given by injection, 30 minutes before irradiation than when they were injected directly before or 90 minutes before the irradiation.

3) The optimal dosage for protection against radiation mortality was between $^1/_2$ LD_{50} and minimal lethal dosis, and that for protective agents against leukopenia was $^1/_5LD_{50}$.

They were no more effective of the dosage was increased.

Note: Minimal lethal dosis means the dose at which even one animal of the group dies.