



Title	1-methyl-2-mercaptoimidazoleの放射線障害防禦に関する実験的研究（放射線障害の化学的防禦に関する研究 第1報）
Author(s)	古賀, 良信
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1959, 19(7), p. 1469-1491
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17489
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

1-methyl-2-mercaptoimidazole の放射線障害防禦 に関する実験的研究

(放射線障害の化学的防禦に関する研究 第1報)

久留米大学医学部放射線医学教室 (主任 尾関己一郎教授)

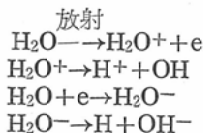
古 賀 良 信

(昭和34年9月7日受付)

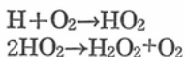
第1章 緒 言

1895年 W.C. Rontogen によりX線が発見されて以来、放射線に関する研究は急速なる発展をみるに至り、更に又最近ラジオアイソトープの出現により、医学面は勿論の事、産業各分野に大いに利用されるに至った。それにつれて放射線障害が問題となり、その防禦に関する諸研究が近年相ついで発表され、時代の脚光を浴びるに至った。

扱て放射線の生物学的作用の基礎機転に就いては、Dessauer (1922年)の Punktwärme-Theorie 及び Holthusen の Photochemische Reaktion, Glocker (1932) の Treffertheorie 等が提唱されたが、未だ完全なものとは云い難かつた。其の後1947年に至り Weiss¹⁾, Burton²⁾, Dainton³⁾, 其の他の研究者により、酸素を溶存せる水に放射線が照射された場合、次の如き階段的に化学反応を起し

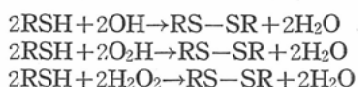


もし水の中に酸素が溶存していると



OH基, HO₂基, H₂O₂基, 等の強酸化性遊離根が形成され、之等が生体の蛋白特に酸素, 核酸等に酸化的に働いて、種々の生物学的作用を表わすと報告し、R. Latarjet, Gray⁴⁾ は生体が放射

線照射を受けると、次の如く4段階の生物学的変化が起ると云う。即ち第1段階として、放射線エネルギーの吸収、第2段階として最初の化学反応、第3段階として化学反応の連鎖反応、第4段階として障害が発生すると云う。又 Barron^{5), 6)}, 一派は細胞内に存在するSH基、即ち隣グリセロールアルデヒド脱水素酵素をはじめ、コハク酸脱水素酵素, A T Pase 等のSH酵素が100—500γといった少量のX線によつて部分的に阻害を受け、其の際、還元グルタチオンの添加により再賦活される事を確認した。その際の反応は



なる化学反応が起り、茲にSH基がSS基となり生活維持に必要なSH酵素の活性が抑制され、そこに放射線生物作用を生ずると報告している。かゝる事実に立脚して放射線の有する強酸化作用に拮抗する薬剤として青酸、亜硝酸等の強還元性物質及びSH化合物が防禦剤として登場するのは当然の結果と云えよう。

扱て放射線防禦に関する業績に就いて文献を渉獵するに、Dawdy⁷⁾, 及び Limperos⁸⁾ はラッテ及びマウスを低酸素ガス中に容れてX線を照射した結果、実験群は体重減少率及び死亡率が軽度であつたが、高酸素張力下で実験した群は反つて死亡率の増加をきたしたと云う。本邦に於ても武内⁵³⁾, 松本⁵⁴⁾, が同様な結果を発表している。其

の他低酸素状態を惹起せしめる薬剤としてシアンヘモグロビンを形成する NaCN, メトヘモグロビンを形成する NaNO_2 等の実験がある。即ち Dawdy⁷⁾ はラッテに NaCN を Pro. kg, 3mg 投与後 800r 照射したが、期待すべき生存率を認め得なかつた旨を報告している。然るに Bacq⁹⁾ はマウス (C57, AKA) に NaCN, 0.1mg を 500 ~ 600r 照射前に腹腔内に投与した場合、対照群では 8 日目迄に全例死亡したのに反し、実験群では 50~80% の生存率を認めたが、照射後注射群では無効であつたと報告している。次いで Storer, Coon²⁰⁾ は CF_1 マウスの腹腔内に Para-Amino-Propiophenone の種々の量を照射前に注射し 800r 照射し生存率及びメトヘモグロビン値を観察して、Pro. kg 50mg 注射群が最も効果があり、而してメトヘモグロビン値と生存率とは平行関係にあると報告している。又 Cole 及び Fischer¹⁹⁾ は NaNO_2 をマウス (LAF) 1 匹当り 2.5mg を照射前 30 分に腹腔内に注射し、600r, 700r を夫々照射して生存率及び体重増減率を検討し共に実験群は対照群に比して著明な防禦効果があつたと報告している。次いで Gray, Jensen²¹⁾ はラッテに NaNO_2 を Pro. kg. 60mg, Seronine を Pro. kg. 20mg, Para-Amino-Propiophenone を Pro. kg. 16mg, 32mg 照射前に腹腔内に注射し致死量 800r 照射し、その防禦効果を確認し、同時に血中メトヘモグロビンを測定して、その防禦機転は組織の Anoxia によるものと報告している。

以上諸家の報告を総括すれば、Anoxia による防禦機転は放射線により組織水分が崩壊しても酸素欠乏状態である為、 HO_2 基、 H_2O_2 基等が生成されず、従つて作用に与るものは、OH 基のみである為、そこに障害防禦機転の一因があると云われる。

一方 SH 物質による放射線防禦に関する業績は多数見受けられる。Patt^{22), 23), 24)}、及びその協同研究者による Cysteine は最も強力なる防禦物質として注目されている。即ち Patt はラッテに 800 r 全身照射前に経静脈的に種々の量の Cysteine

を投与し検索した結果、Pro. kg. 875mg 注射群が最も有効で 5 週目の生存率が対照群では 7% に過ぎないのに反し、実験群では 80% の高率を示し、更に Cysteine を照射後に投与しても無効であり、Cysteine の酸化型である Cystine もその目的を達し得なかつたと報告している。又 Patt は Cysteine, Pro. kg. 950mg が最も有効であり、且 X 線による淋巴球の減少、顆粒細胞減少、脾臓萎縮も防禦する事を発表した。Lorenz²⁹⁾ は副腎摘出動物でも、Cysteine を投与すると防禦効果があり、或は寒冷曝露動物に該薬を投与すると、X 線感受性が対照に比し低下する事を述べ、SH 物質の放射線防禦作用に副腎皮質が関係していると報告している。

次いで Bacq 一派^{9), 10), 11)} は Coenzyme A の含 S 成分である β -mercaptoethylamine (Cysteamine) が Cysteine より遙かに防禦作用を有すると発表した。即ち 700r 照射 1~3 分前に本剤を C57 Black マウスの腹腔内に注射した場合、対照群では 8 日目に全例死亡したのに反し、注射群は 97% 生存し、対照群と同曲線を得るには約 1300 r もの照射量を要したと云う。又照射後注射は勿論の事、照射前 1 時間に注射したものも無効であつたと報告している。之は Cysteamine が Cysteine よりも不安定で容易に酸化されるばかりでなく、迅速に代謝を受ける為であると述べている。又 Bacq は各種アミン類、アミノ酸に就いて防禦効果を研究し、アミノ酸の多くが無効であるのに反して、アミン類が著明な防禦効果を示すと報告している。又佐藤³²⁾ は照射前にアミノ酸を投与する場合、その防禦効果は、化学構造上 NH_2 を 2 個有するアミノ酸の防禦効果がすぐれていると報告している。Rauh 及び Wang²⁶⁾ は Patt の Cysteine と比較する意味で、スイスの白雄性マウスと CF_1 雄性マウスの両種に就いて Cysteamine をマウス当り 3mg, Cysteine を 12.5mg (Patt に従い 1cc の浄水に溶かす) を共に照射直前に腹腔内に注射し、致死量 700r 全身照射を行い、無処置照射群及び照射後注射群と比較検討し、Cysteamin の照射前投与が最も効果があり

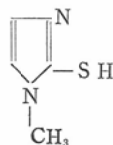
67%の生存率があつたのに反し Cysteine 群は16%であつたと報告している。本邦に於ても寛等は被X線照射雑系雌性マウスの生存率、体重増減率に就て Cysteamine の防禦効果を確認しているが、一方蛙の卵の照射による発生異常には無効であつたと発表し、又 Bacq¹⁰⁾ も肝臓を遮蔽して照射し Cysteamine 投与を行うと、動物の死亡率が著明に減ずる事より肝臓に対する作用を重視している。かくの如くその防禦機転はSH酵素の賦活ばかりでなく、種々の要因によるものであらうと説明している。

Chapman 及び Cronkite^{12),13)} は照射直前に還元グルタチオンを投与する事により、マウスの生存率を上昇させ、体重減少の阻止、及び外傷感受性の低下を起させたと報告している。又堀江⁵⁷⁾、平出、林等⁵²⁾は致死X線量照射を行つた動物に Na-Thiosulfate を投与して、照射前投与は照射後投与及び対照群に比して死亡率の減少が著しいと報告している。

Stender, Hornykiwytch¹⁴⁾、小池⁴⁹⁾、谷川等⁵⁶⁾はクロルプロマゼンを照射前に投与すれば、防禦効果があると云い、その防禦機転として該薬による酸素消費の減少、及び抗ショック作用を重視している。其の他 Cole¹⁵⁾、Jacobson¹⁶⁾は脾ホモチネート、Porter¹⁸⁾、Ellinger¹⁷⁾、田淵⁵⁰⁾は副腎皮質ホルモン、Limperos⁸⁾、Haley u Dawdy²⁹⁾は Thiourea、Bacq¹⁰⁾、原⁵⁴⁾、永井⁵⁵⁾等はノルアドレナリンを投与する事により被照射マウスを防禦すると報告している。而して杉村⁵⁸⁾はSH物質による Protektion と Anoxia による Protektion の双方は、お互に密接なる関連性があると報告している。

斯の如くX線障害の防禦に関する業績は枚挙に暇ないが、まだ決定的な効果を示すものではなく、一方X線及びラジオアイソトープの医学及び産業分野に於ける利用範囲の拡大に伴い、X線障害は益々拡大する傾向にあるので、その適切なる防禦方法の確定が痛感され、放射線医学会の重要テーマの一つとされている。吾教室に於ても之に関する一連の研究が行われつゝあるが、その一つとし

て恩師尾関教授は近年登場した抗甲状腺剤である 1-methyl-2-mercaptoimidazole (Mercazole)がその化学構造式に於てSH基を有し、且生体内で容易に遊離し易い点に鑑み、本剤が放射線障害防禦を有するものと思惟され、私にその実験を命ぜられた。1-me-thyl-2-mercaptoimidazole のX線防禦に関する業績は未だ内外に之をみないが、同じく抗甲状腺剤である Methyl Thiouracil に



関しては防禦効果は殆んど認められないと報告されている。この両者を比較検討し、聊か新知見を得たので茲に報告する。

第2章 実験成績

第1節 被照射マウスの生存率及び体重増減率に及ぼす M.I. 並びに M.T. の影響

1. 使用薬剤

中外製薬株式会社製 Mercazole (以下 M.I. と略する) 及び Methyl-Thiouracil (以下 M. T と略する) を使用した。M.I. の LD₅₀ は山口等⁸³⁾によれば体重10Gr に対して4.45±0.02mgであると云う。私はこの点を考慮して M.I. は Pro. kg. 1 mg, 5 mg, 25mg, 50mg, 100mg を使用し、M. T. は先人の報告に従つて Pro. kg. 100 mg, 250mg, 500mg を使用して、照射前5分以内に腹部皮下に注射した。

2. 実験動物

購入後一定期間飼育した体重20Gr 内外の DD 系雄性マウスを使用した。飼料はオリエンタル固形食及び1%食塩水、新鮮なる野菜を与え飼育に充分注意した。

M.I. 群は各群20匹一群となし、M.T. 群は各群10匹一群とした。

3. 照射条件

X線装置：島津製博愛号

二次電圧：160KV

管電流：3mA

フィルター：0.3mm Cu + 0.5mm Al

焦点動物間距離：40cm

分時量：13r 照射量：700r (全身)

動物は重ならないようにボール箱に入れ、M.I.

図1 M.I. の生存率に及ぼす影響

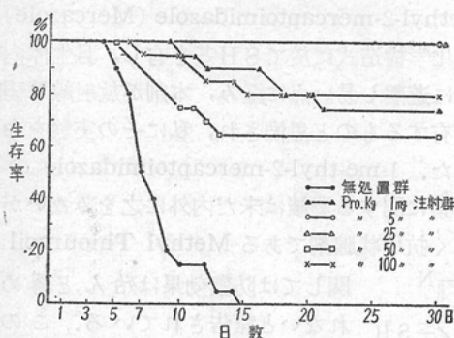
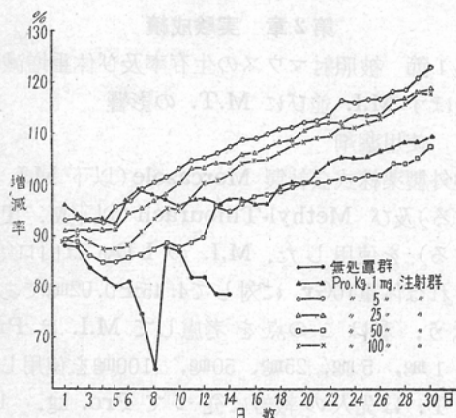


図2 M.I. の体重増減率に及ぼす影響



群, M.T. 群, 無処置群に全身一時照射を行った。

4. 検査項目

各群に就いて照射後30日間の生存率及び体重増減率を経日的に検討した。

第2項 被照射マウスの生存率及び体重増減率に及ぼす M.I. の影響

1. 生存率に及ぼす影響 (図1)

無処置群は5日目より死亡し照射後15日に全例死亡したのに反し, M.I. Pro. kg. 5mg注射群, 及び Pro. kg. 25mg注射群は30日後も100%生存している。Pro. kg. 1mg注射群は75%, Pro. kg. 50mg注射群は65%, Pro. kg. 100mg注射群は80%の永久生存率を示す。高濃度群が概して低率を示したのは薬剤の副作用によるものと考えられる。

2: 体重増減率に及ぼす影響 (図2)

各群経日的に平均体重を求め, その増減率を調べた。無処置群は照射後漸時減少し8日目に最低値64% (−36%) を示すに反し, Pro. kg. 1mg注射群は照射後稍々減少し5日後最低値92% (−8%) を示し, 19日後照射前値に復し, 30日後は109% (+9%) である。Pro. kg. 5mg注射群は照射後4日に最低値93% (−7%) を示し以後漸増し8日後に照射前値に復し, 30日後は123%

図3 M.T. の生存率に及ぼす影響

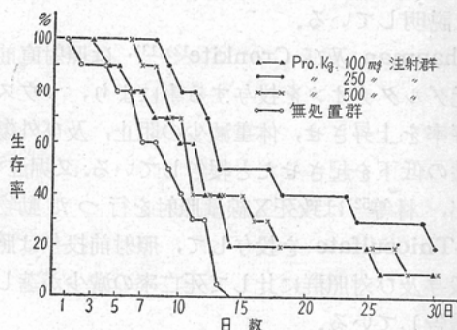
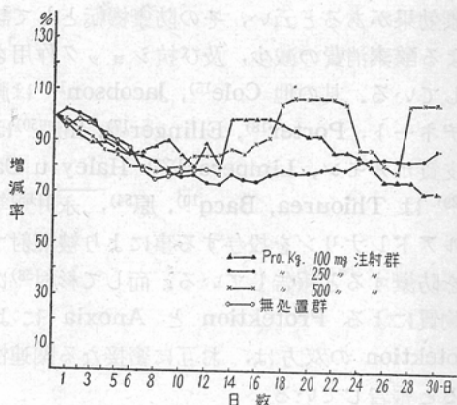


図4 M.I. の体重増減率に及ぼす影響



(+23%) で各群に比し最高率を示している。Pro. kg. 25mg注射群は照射後3日に最低値91%を示し, 10日後照射前に復し30日後は118% (+18%) である。Pro. kg. 50mg注射群は4日, 5日に最低値85% (−15%) を示し, 以後漸増し20日後照射前値に復し, 30日後は107% (+7%) である。Pro. kg. 100mg注射群は4日後最低値88

% (-12%) を示し12日後照射前に復し、30日後は118% (+18%) となつている。

第3項 被照射マウスの生存率及び体重増減率に及ぼす M.T. の影響

1: 生存率に及ぼす影響 (図3)

無処置群は2日後より死亡し14日目に全例死亡している。M.T. Pro. kg. 100mg注射群は4日後より死亡しはじめ、14日後20%を示し30日後は10%の低率である。Pro. kg. 250mg注射群は9日後より死亡し13日後50%と半減し、30日後は20%である。Pro. kg. 500mg注射群は7日後より死亡し11日後40%、30日後は10%である。

斯の如く M.T. 群はあらゆる量で M.I. 群に比し極めて低率を示し殆んど防禦効果を認める事は出来なかつた。

2: 体重増減率に及ぼす影響 (図4)

各群経日的に平均体重を求め、その増減率を調べたが、無処置群は照射後漸減し9日後77% (-23%) を示し、14日後全例死亡した。Pro. kg.

100mg注射群も同様照射後漸減し13日後80% (-20%) と低下し、以後上昇し20日後より再び低下、照射前に復する事なく30日後では70%と最低率を示している。Pro. kg. 250mg注射群は照射1日後102% (+2%) を示すが以後漸減し13日後最低率73% (-27%) を示し、30日後は87% (-13%) と照射前に復し得ない。Pro. kg. 500mg注射群も同様に、照射後漸減し8日後最低値78% (-22%) を示し以後漸増し、18日後照射前に復し23日より再び減じ、30日後は105% (+5%) と照射前値を超えているが、生存数は僅か1匹で意義はないと思われる。

第4項 小 括

M.I. 及び M.T. の 700r 被照射マウスの生存率及び体重増減率に及ぼす影響を検討し次の結果を得た。

1: 無処置群は照射後15日で全例死亡したのに反し、M.I. 群は著明な防禦効果を有し、特に低濃度群 (Pro. kg. 5 mg, 25mg) は永久生存率 100%を示した。高濃度群は該薬の副作用の為か少々低率であつた。又体重増減率に於ても比較的早期

に照射前値に復した。之等の結果は M.I. に明らかに放射線障害防禦作用のあることを証明するものである。

2: M.T. 群は Pro. kg. 100mg注射群10%, Pro. kg. 250mg注射群20%, Pro. kg. 500mg注射群10%で僅かに無処置群に比し死亡率を軽減せしめたが、殆んど防禦効果を有しないように思われる。体重増減率に於ても Pro. kg. 500mg注射群 (但し生存匹数は一匹) を除き他群は全経過を通じ、照射前値に復し得なかつた。従つて M.I. には明らかな防禦効果があるが、M.T. には殆んど無い事が解る。この両者の相違に就ては後に纏めて考察する。

第2節 被照射ラットの末梢血液像に及ぼす影響

Heinecke³²⁾ 以来造血臓器は高い放射線感受性を有すると云われるが、末梢血液像に及ぼす防禦効果に就いて、M.I. 及び M.T. を照射前に投与してその影響を検討した。

第1項 実験材料及び実験方法

1: 実験動物:

購入後一定期間飼育した体重 100~150Gr 内外の Wister 系雄性ラットを使用した。飼料及び飼育法は前項と同様である。

2: 使用薬剤:

前実験で防禦の面より最も適当と思われる量即ち M.I. を Pro. kg. 5 mg, M.T. を Pro. kg. 250mg照射前5分以内に腹部皮下に注射した。

3: 照射条件及び方法:

前項と同様な条件で動物を重ならない様にボール箱に入れ、各群5匹一群として全身一時 300r 照射した。

4: 検査項目:

照射前及び照射後1日、3日、5日、7日、10日、15日、20日、25日、30日目の末梢血液白血球数、白血球百分比、赤血球数、血色素量を測定した。

5: 血液検査法:

採血は常に一定時間に食前の空腹時を選びラットの尾部に切創を加え、湧出する血液より白血球数、塗抹標本、赤血球数、血色素量の順序で採血

表1 健康ラットの末梢血液像に及ぼすM. I. の影響 (平均値)

数日	赤血球数 (万)	増減率	血色素 (%)	増減率	白血球数	増減率	好塩基球	好酸球	好中球		好中球実数	好中球増減率	淋巴球	淋巴球実数	淋巴球増減率	単球	骨髓細胞
									桿状	分節							
照射前	679	100.0	109	100.0	11100	100.0	0	1.2	2.2	31.2	3707	100.0	64.5	7160	100.0	1.7	0
照射後 1	731	107.6	111	101.8	11900	107.2	0	1.2	2.0	26.0	3332	89.8	69.8	8306	116.0	1.0	0
3	741	109.1	112	102.7	12200	109.9	0	2.0	3.7	30.2	4136	111.6	68.7	8281	117.0	0.5	0
5	706	103.9	104	95.4	12600	113.5	0	1.8	2.5	29.5	4032	108.7	65.0	8190	114.3	0.8	0
7	681	100.2	110	101.0	12500	112.6	0	2.3	2.8	35.3	4763	128.4	58.5	7313	102.1	1.0	0
10	613	90.2	106	97.2	12200	109.9	0.2	2.3	3.0	34.8	4612	124.4	58.8	7174	100.1	0.8	0
15	715	105.2	111	101.8	13100	118.0	0	2.3	1.7	23.7	3327	89.7	71.2	9327	130.2	1.7	0
20	741	109.1	108	99.0	13900	125.2	0	1.3	1.5	31.7	4615	124.4	64.7	8993	125.6	0.8	0
25	726	106.9	110	101.0	13400	120.7	0.2	2.3	2.7	30.8	4489	121.9	62.8	8415	117.5	1.7	0
30	738	108.7	110	101.0	14100	127.0	0	2.5	1.8	28.0	4202	113.3	65.8	9278	129.5	1.8	0

した。白血球数及び赤血球数は Turk 氏液及び Heyem 氏液を以て夫々稀釈し、Thoma-Zeiss 氏計算盤により算定し、血色素量はザーリー氏血色素計により算定し、%で表わした。猶 Melangeur は予め10数本の Melangeur の内から比較的同一成績を示すものを選び、採血に当つては同一ラットには同一 Melangeur を使用した。血液染色法は Giemsa 氏液を用い、白血球 200 を算え百分比を求め、これより淋巴球数及び好中球数を算出した。

第2項 予備実験

M.I. 及び M.T. そのものが健康ラットの末梢

血液に及ぼす影響を知る為に次の実験を行つた。

1: 健康ラットの末梢血液像に及ぼす M.I. の影響。(表1)

1) 白血球に及ぼす影響

平均白血球増減率は最高 127.0% (+27%) で最低 107.2% (+7.2%) であり著変を認めない。百分比も同様著変を認めない。

2) 赤血球に及ぼす影響

平均赤血球増減率は最高 109.1% (+9.1%) で最低90.2% (-9.8%) であり著変を認めない。

3) 血色素量に及ぼす影響

表2 健康ラットの末梢血液像に及ぼすM. T. の影響 (平均値)

日数	赤血球数 (万)	増減率	血色素 (%)	増減率	白血球数	増減率	好塩基球	好酸球	好中球		好中球実数	好中球増減率	淋巴球	淋巴球実数	淋巴球増減率	単球	骨髓細胞
									桿状	分節							
照射前	548	100.0	107	100.0	13800	100.0	0	2.0	2.0	26.5	3933	100.0	68.2	9412	100.0	1.3	0
照射後 1	507	90.6	89	83.1	11300	81.8	0	1.2	1.2	21.7	2588	65.8	73.8	8339	88.5	0.5	0
3	481	88.3	86	80.3	13500	97.8	0	2.3	2.0	31.7	4550	115.6	63.3	8546	90.7	1.0	0
5	461	84.1	87	81.3	12200	88.4	0	1.7	2.0	31.8	4002	101.7	63.5	7747	82.2	0.8	0
7	508	90.8	94	87.8	14100	102.1	0	1.7	1.8	34.3	5090	129.4	60.8	8573	91.1	1.3	0
10	531	96.8	96	89.7	13200	95.6	0	2.5	2.0	32.7	4520	114.9	61.6	8132	86.3	1.2	0
15	523	97.2	93	87.9	14900	107.9	0	2.5	2.7	27.7	4530	115.1	66.2	9864	104.8	0.8	0
20	565	103.1	94	87.9	14300	103.6	0.2	1.3	1.5	23.3	3546	90.1	73.0	10439	110.9	0.7	0
25	511	93.2	107	100.0	15500	112.3	0.2	2.0	3.0	17.8	3224	91.9	77.5	12013	127.6	0.5	0
30	561	102.3	100	93.4	14800	107.2	0	2.7	2.5	24.8	4040	102.7	68.8	10162	107.8	0.2	0

平均血色素量増減率は最高 102.7% (+ 2.7%), 最低95.4% (- 4.6%) で赤血球増減率に略々並行して増減している。

2: 健康ラットの末梢血液像に及ぼす M.T. の影響 (表 2)

1) 白血球に及ぼす影響

平均白血球増減率は最高 103.1% (+ 3.1%), 最低81.8% (- 18.2%) で著変を認めない。白血球百分比も同様著変を認めない。

2) 赤血球に及ぼす影響

平均赤血球増減率は最高 103.1% (+ 3.1%), 最低84.1% (- 15.9%) であり著変を認めない。

3) 血色素量に及ぼす影響

平均血色素量増減率は最高 100%, 最低77.5% (- 22.5%) であり赤血球増減率に略々並行して増減している。

第3項 本実験

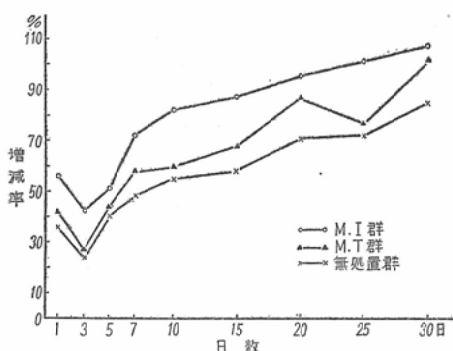
被照射ラットの末梢血液像に及ぼす M.I. 及び M.T. の影響

各群別に表に纏めたものが表 3, 4, 5 である。之を血液成分別に図表にしたものが図 5, 6, 7 である。

I: 白血球に及ぼす影響

無処置群は照射後 1 日は 35.8% (- 64.2%) と急激に減少し、3 日後に最低値 25.0% (- 75.0%) を示す。以後緩慢に回復の傾向を示すが、30 日後

図 5 被照射ラットの白血球総数に及ぼす影響



でも 84.6% (- 15.4%) を呈し猶照射前値に復していない。M.T. 群は照射後 1 日は 42.5% (-

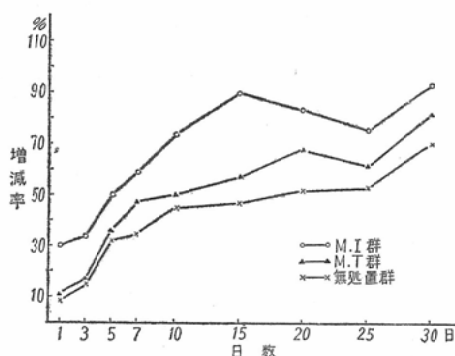
57.5%) と無処置群に比し少々低下率が少ないが、3 日後に最低値 26.7% (- 73.3%) となり、以後漸増し回復の傾向を示し 30 日で 101.5% (+ 1.5%) と照射前に復している。M.I. 群は照射後 1 日は 56.5% (- 43.5%) と減少し 3 日目に最低値 42.5% (- 57.5%) を呈し無処置群及び M.T. 群に比し減少率が軽微である。以後急速に回復の傾向を示し、20 日後 95.4% (- 4.6%) と殆んど照射前に復し 30 日では 106.8% (+ 6.8%) となっている。

2. 白血球百分比に及ぼす影響

1) 淋巴球数の変化

無処置群は絶対数及び比較数に於ても全経過を通じ照射前に復し得ない。即ち絶対数に於ては照射後 1 日に急速に 8.6% (- 91.4%) の著減を示し、以後漸増し 20 日にて照射前の 51% に達し、30 日に於ても尚照射前値に復することなく 70.1% (- 29.9%) に留まっている。

図 6 被照射ラットの淋巴球に及ぼす影響



M.T. 群も同様絶対数及び比較数の減少をきたす。即ち照射後 1 日は 11.1% (- 88.8%) と著減し、以後漸増するも猶 30 日に於ても 92.3% (- 7.7%) と照射前に復し得ない。

M.I. 群は無処置群及び M.T. 群に比して絶対数及び比較数の減少が軽微であり且回復が早い。即ち照射後 1 日は 30.4% (- 69.6%) に下降するが回復が早く 5 日後には照射前値の 49.6% に達し 30 日後では 92.7% (- 7.3%) に回復する。

2) 好中球の変化

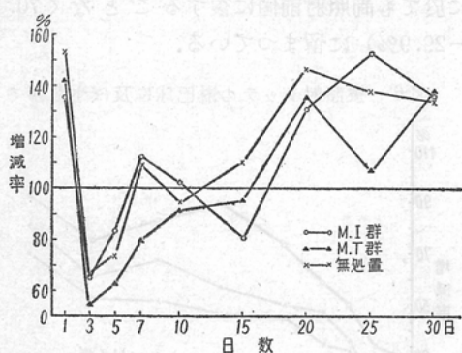
無処置群は照射後 1 日に著明なる急増 153.5%

(+53.5%) をきたし、3日後には急激なる減少66.0% (-34.0%) を示して最低値となり以後漸増し7日以後は照射前値以上に増加し30日後に於ても尚133.6% (+33.6%) を示している。

M.T. 群も無処置群に略々準じて照射後1日は142.6% (+42.6%) と急増し、3日後には急激なる減少53.9% (-46.1%) をきたし、以後漸増し30日に於ても尚138.5% (+38.5%) を示している。

M.I. 群も同様照射後1日は138.9% (+38.9%) と増加し、3日後には64.7% (-35.3%) と減少して最低値を示し、以後増加し7日には112.1% (+12.1%) と照射前値より増加し、30日では135.8% (+35.8%) となり、各群の間に有意の差は認められなかつた。

図7 被照射ラットの好中球に及ぼす影響



3) 好酸球, 単球其の他の白血球に於ても有意の差は認められなかつた。

3: 赤血球数に及ぼす影響

無処置群は照射後1日は90.5% (-9.5%) で、3日後最低値82.5% (-17.5%) を示し、以後漸増するも30日後に於ても95.4% (-4.6%) で照射前に復し得ない。

M.T. 群も同様に照射後1日は最低値81.7% (-18.3%), 3日後83.2% (-16.8%) で以後漸増し30日後に始めて100.5% (+0.5%) と照射前に復している。

M.I. 群は照射後1日は98.1% (-1.9%), 3日後は最低値86.5% (-13.5%) を示すが15日に

は照射前に復し、30日後は107.0% (+7.0%) である。

即ち M.I. 群は M.T. 群及び無処置群に比し減少率軽微で又恢復が早期であつた。

図8 被照射ラットの赤血球数に及ぼす影響

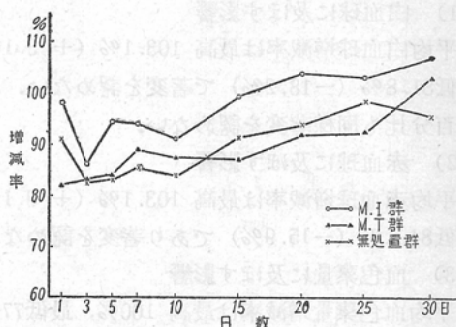
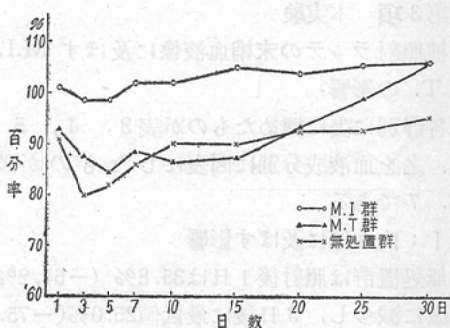


図9 被照射ラットの血色素量に及ぼす影響



4: 血色素量に及ぼす影響

各群共に略々赤血球増減率に比例して動揺する。即ち無処置群は照射後1日は90.9% (-9.1%), 3日後最低値80.0% (-20.0%) を示す。以後漸増し30日後にも95.4% (-4.6%) で照射前値に復しない。

M.T. 群は照射後1日は92.7% (-7.3%) で5日後84.6% (-15.4%) となり最低値で、以後軽度に増減し30日後には106.1% (+6.1%) を示している。

M.I. 群は減少率軽微で、照射後3日及び5日に最低値98.1% (-1.9%) を示し、7日後照射前値に復し、30日後では105.6% (+5.6%) である。即ち M.I. 群は M.T. 群及び無処置群に

表3 被照射ラットの末梢血液像に及ぼすM. I. の影響 (平均値)

日数	赤血球数 (万)	増減率	血色素 (%)	増減率	白血球数	増減率	好塩基球	好酸球	好中球		好中球実数	好中球増減率	淋巴球	淋巴球実数	淋巴球増減率	単球	骨髓細胞
									桿状	分節							
照射前	712	100.0	107	100.0	13400	100.0	0.2	2.5	2.3	21.2	3149	100.0	72.9	9763	100.0	0.9	0
照射後 1	709	98.1	108	100.9	7600	56.5	0.2	3.7	2.9	53.0	4248	134.9	39.1	2972	30.4	1.1	0
3	616	86.5	105	98.1	5700	42.5	0.1	3.4	3.7	32.1	2041	64.7	59.2	3374	34.5	1.5	0
5	671	94.2	105	98.1	7700	57.1	0	1.1	3.3	31.0	2641	83.8	62.9	4843	49.6	1.7	0
7	669	93.9	109	101.8	9600	71.4	0	1.4	4.3	32.5	3533	112.1	59.6	5722	58.6	2.2	0
10	659	91.0	109	101.8	11100	81.7	0	3.8	6.1	22.9	3219	102.2	65.5	7271	74.4	1.7	0
15	709	99.6	112	104.6	11800	87.5	0	2.9	4.5	16.8	2513	79.8	74.5	8791	90.0	1.3	0
20	741	104.1	111	103.7	12800	95.4	0	3.7	4.6	27.7	4134	131.2	63.2	8090	82.8	0.8	0
25	733	102.9	113	105.6	13600	101.2	0	9.9	6.3	29.2	4828	153.3	53.5	7276	74.5	1.1	0
30	760	106.9	113	105.6	14400	106.8	0	6.3	4.4	25.3	4277	135.8	62.9	9058	92.7	1.1	0

表4 被照射ラットの末梢血液像に及ぼすM. T. の影響 (平均値)

日数	赤血球数 (万)	増減率	血色素 (%)	増減率	白血球数	増減率	好塩基球	好酸球	好中球		好中球実数	好中球増減率	淋巴球	淋巴球実数	淋巴球増減率	単球	骨髓細胞
									桿状	分節							
照射前	549	100.0	97	100.0	12700	100.0	0.1	1.6	2.6	20.5	2934	100.0	74.2	9423	100.0	1.0	0
照射後 1	449	81.7	90	92.7	5400	42.5	0.1	2.2	2.0	75.5	4185	142.6	19.7	1044	11.1	0.5	0
3	457	83.2	85	87.6	3400	26.7	0	1.8	2.3	44.3	1584	53.9	48.5	1649	17.4	0.9	0
5	460	83.6	82	84.6	5600	44.0	0	2.1	2.2	33.2	1982	67.9	61.3	3433	36.5	1.2	0
7	488	88.8	86	88.6	7000	57.5	0	2.2	2.6	30.8	2338	79.5	63.4	4438	47.1	1.0	0
10	480	87.4	84	86.5	7600	59.8	0.2	2.2	2.8	32.5	2683	91.4	61.6	4682	49.7	0.7	0
15	479	87.2	85	87.6	8700	68.5	0	3.2	3.6	28.7	2810	95.7	63.6	5523	58.6	0.7	0
20	506	92.1	91	93.8	11100	86.6	0	3.2	3.2	33.9	4081	135.7	59.1	6501	68.9	1.0	0
25	508	92.5	96	98.8	9800	77.2	0	1.9	2.7	29.5	3156	107.5	65.1	5792	61.6	0.8	0
30	552	100.5	103	106.1	12900	101.5	0	2.3	2.9	28.6	4064	138.5	67.4	8695	92.3	0.8	0

表5 被照射ラットの末梢血液像に及ぼす影響 (平均値)

日数	赤血球数 (万)	増減率	血色素 (%)	増減率	白血球数	増減率	好塩基球	好酸球	好中球		好中球実数	好中球増減率	淋巴球	淋巴球実数	淋巴球増減率	単球	骨髓細胞
									桿状	分節							
照射前	758	100.0	110	100.0	13000	100.0	0.1	2.1	1.1	17.2	2379	100.0	77.6	10088	100.0	1.9	0
照射後 1	685	90.5	100	90.9	4700	35.8	0	2.7	1.8	75.9	3652	153.5	18.4	865	8.5	1.2	0
3	625	82.5	98	80.0	3200	24.5	0.1	1.7	1.5	47.9	1571	66.0	47.6	1523	15.1	1.2	0
5	631	83.3	90	81.8	5200	40.1	0.1	1.4	2.0	32.0	1768	74.3	62.5	3250	32.3	2.0	0
7	654	86.3	95	82.4	6300	48.1	0.2	0.8	2.6	38.6	2596	109.1	56.4	3553	35.2	1.4	0
10	645	83.8	99	90.0	7200	54.9	0.4	3.8	4.2	27.0	2246	94.4	63.5	4572	45.3	1.1	0
15	693	91.4	99	90.0	7500	58.0	0	2.0	5.4	29.8	2640	110.9	61.7	4628	45.8	1.1	0
20	713	94.1	102	92.7	9300	71.5	0	5.6	6.1	31.4	3488	146.6	55.8	5189	51.4	1.1	0
25	747	98.6	102	92.7	9400	72.4	0	8.5	7.6	27.4	3290	138.3	56.3	5292	52.4	1.2	0
30	722	95.5	105	95.5	11100	84.6	0	5.7	3.0	25.9	3179	133.6	64.3	7073	70.1	1.0	0

比し減少率軽度で回復が早期であつた。

第4項 小 括

M.I. を Pro. kg. 5mg及び M.T. を Pro kg. 250mg健康ラットの腹部皮下に注射した場合、及び該薬を同量、照射前5分以内に注射したラットの末梢血液像に及ぼす影響を30日間に亘り検討した結果次のことが明らかになった。

1. M.I. 及び M.T. 単独1回注射では多少の増減はあるが、白血球数、白血球百分比、赤血球数、血色素量には有意の差を認めなかつた。

2. 被照射ラットの末梢血液像に及ぼす M.I. 及び M.T. の影響

1) 白血球数:M.I. 群は M.T. 群及び無処置群に比して減少度が軽度で回復も急速であつた。M.T. 群は無処置群に比して僅かに回復が早い様であつた。

2) 淋球数:M.I. 群は M.T. 群及び無処置群に比して減少度が軽度で回復も急速であつた。M.T. 群は無処置群に比して僅かに回復が早い様であつた。

3) 好中球及び其の他の白血球には有意の差は認められなかつた。

4) 赤血球数及び血色素量:M.I. 群は M.T. 群及び無処置群に比して減少度軽微で回復も急速であつた。M.T. 群と無処置群の間には有意の差は認めなかつた

第3節 被照射マウスの病理組織像に及ぼす M.I. 及び M.T. の影響

第1項 実験材料及び実験方法

1. 実験動物: 購入後一定期間飼育した体重20Gr 内外のDD系雄性マウスを使用し、飼育法及び飼料は前節と同様である。

2. 使用薬剤:M.I. を Pro. kg. 5mg, M.T. を Pro kg. 250mg照射前5分以内に腹部皮下に注射した。

3. 照射条件: 前節と同様な条件及び方法で、M.I. 群30匹、M.T. 群60匹、無処置群60匹に全身一時700r 照射した。

4. 検査項目及び方法: 各群共にその生存状態を観察すると共に照射前、照射後1, 3, 6,

10, 15, 20日目に一番元気であるべく同じ位の大さの動物3匹を選び、頸動脈圧迫により屠殺し解剖して、肝、脾、甲状腺を取り出し、肝、脾は直ちに精密天秤で重量を測定し、次いで10%フォルマリン液にて固定、型の如くヘマトキシリン・エオジン重複染色を施行した。而して経日的に各臓器の病理組織像を比較検討した。

第2項 実験成績

I. 肝、脾の重量の変化

1) 肝重量の変化(表6)

各群共に照射後稍々減少の傾向があるが、有意の差は認められなかつた。

2) 脾重量の変化(写真1及表7)

各群共に照射後1日で著減し、無処置群は10日

表6 肝重量の変化(Gr)

日数	前	1	3	6	10	15	20
無処置群	1.20	1.30	1.10	1.00	0.97	—	—
M. T. 群	1.50	1.15	1.00	1.13	1.00	1.20	1.20
M. I. 群	1.50	1.30	1.17	1.37	1.27	1.63	1.43

後最低値を示し死亡した。M.T. 群は15日後より漸増するが照射前に復し得ない。之に反し M.I. 群は6日後より漸増し10日後照射前に復した。

I. 病理組織学的所見

a) 肝の病理組織像に及ぼす影響(表8)

1) 照射後1日

無処置群: 小葉紋理は明瞭、肝細胞には核に軽度の大小不同、多染性、消失、崩壊像がみられる。ク氏星芒細胞には著変はない。

M.T. 群: 細葉紋理は不明瞭で、細葉の辺縁帯の肝細胞核は一般に小さく、2核を有する細胞も中等数認められる。僅かであるがメガカリオチーテンがみられる。ク氏星芒細胞も腫大し部分的に白血球の貪喰像が認められる。

M.I. 群: 肝細胞核には大小不同が強く、多数の好中球が Glisson's Scheide, 並びに細葉内の Sinusoid に群在している。その他特記所見なし。

2) 照射後3日

無処置群写真2: 1日後と略と同様所見を呈する。

表7 脾重量の変化 (Gr)

日 数	前	1	3	6	10	15	20
無処置群	0.110	0.056	0.035	0.068	0.028	—	—
M. T. 群	0.174	0.065	0.028	0.024	0.026	0.093	0.102
M. I. 群	0.174	0.050	0.036	0.085	0.174	0.178	0.182

表8 肝の病理組織所見

照射日 後数	病理組織 所見	肝細胞の 萎縮	核の 大小 不均	核の 多染 性	核の 崩壊 像	核の 消失 像	核の 空胞 化	脂肪 変性	細胞 浸潤	メイ カリン オ
1日	無処置群	+	+	+	—	—	—	—	+	—
	M. T. 群	+	+	—	—	—	—	—	+	—
	M. I. 群	+	+	—	—	—	—	—	+	—
3日	無処置群	+	+	—	—	—	—	—	—	—
	M. T. 群	+	+	+	—	—	—	+	+	—
	M. I. 群	+	+	—	—	—	—	—	+	—
6日	無処置群	+	+	—	—	+	—	—	—	—
	M. T. 群	+	+	—	—	+	—	—	+	—
	M. I. 群	+	+	—	—	—	—	—	+	—
10日	無処置群	+	+	—	+	—	—	—	—	—
	M. T. 群	+	+	—	—	—	—	—	+	—
	M. I. 群	+	+	—	—	—	—	—	+	—
15日	無処置群	死亡	+	+	+	+	+	+	+	+
	M. T. 群	+	+	—	—	—	—	—	+	—
	M. I. 群	+	+	—	—	—	—	—	+	—
20日	無処置群	死亡	+	+	+	+	+	+	+	+
	M. T. 群	+	+	—	—	—	—	—	+	+
	M. I. 群	+	+	—	—	—	—	—	+	+

M.T. 群 (写真3) : 肝細胞は萎縮し Sinusoid は拡張している。核は大小不均が強く胞体内に2核を有するものも細葉の辺縁部に可成り存し、中等度の脂肪変性が認められる。ク氏星芒細胞には特記所見を認めない。

M.I. 群 (写真4) : 小葉紋理は一般に不明瞭で細葉辺縁部の肝細胞では核は小さく一般に濃染し、2核を有するものも中等数認められる。Sinusoid には好中球が多数認められ小葉内の所処に群在している。

3) 照射後6日

無処置群 : 肝細胞は萎縮し核の大小不均及び多染性が著明である。細葉辺縁部では一般に核は小さく胞体には軽度の空胞化がある。

Sinusoid は中心帯、中間帯では少々拡張している。

M.T. 群 : 無処置群と略々同様所見を呈するが Sinusoid には散在性に好中球の群在を認める。

M.I. 群 : 肝細胞は少々萎縮性で Sinusoid は明瞭である。核には大小不均があるが一般に小さく濃染している。Glisson's Scheide 並びに細葉内の Sinusoid に好中球の群在を散在性に中等数認める。

4) 照射後10日

無処置群 (写真5) : 肝細胞は著明に萎縮し核は一般に小さく濃染しているが、なかには核の消失しているものも認められる。Sinusoid は著明に拡張している。

M.T. 群 (写真6) : 無処置群と略々同様所見を呈しているが且ク氏星芒細胞も少々腫大している。Sinusoid には好中球の群在を極く僅かに認める。

M.I. 群 (写真7) : 肝細胞は一般に腫大し核の大小不均があるが、一般に濃染している。Sinusoid には多数の好中球が部分的に群在している。

5) 照射後15日

無処置群 : 死亡

M.T. 群 : 中心帯の肝細胞は萎縮性で核の大小不均があり一般に濃染している。辺縁部の肝細胞には2核を有するものも可成り多数認められ、ク氏星芒細胞は少々腫大している。又好中球の浸潤を辺縁部に散在性に認める。

M.I. 群 : 細葉の辺縁部は肝細胞索の配列が不規則で、核の大小不均があり濃染している。又辺縁部の Sinusoid には散在性に好中球の群在を認める。其の他特記所見なし。

6) 照射後20日

無処置群：死亡

M.T. 群：15日後と略と同様所見を呈するが、メガカリオチーテンを中等数認める。辺縁帯の肝細胞は核は濃染し細胞索の配列は不規則で、この部の Sinusoid には散在性に好中球の群在を認める。

M.I. 群：散在性に好中球の浸潤巣を認める。且メガカリオチーテンも僅かであるが認められる。肝細胞の核の大小不同並びに濃染所見は15日と同様である。

表9 脾の病理組織所見

照射 日後数	病理組織所見 群 別	濾胞萎縮	淋巴球浸潤	細胞浸潤	メガカリオチーテン
1日	無処置群	+	-	+	+
	M. T群	+	-	+	+
	M. I群	-	+	+	+
3日	無処置群	+	+	+	+
	M. T群	+	+	+	+
	M. I群	-	+	+	+
6日	無処置群	+	+	+	+
	M. T群	+	+	+	+
	M. I群	-	+	+	+
10日	無処置群	+	+	+	-
	M. T群	+	+	+	+
	M. I群	-	+	+	+
15日	無処置群	死亡	/	/	/
	M. T群	-	+	+	+
	M. I群	-	+	+	+
20日	無処置群	死亡	/	/	/
	M. T群	+	+	+	+
	M. I群	-	+	+	+

b) 脾の病理組織像に及ぼす影響 (表9)

1) 照射後1日

無処置群：胚芽中枢の細網細胞腫大し、充血強く崩壊した核の食喰像が部分的に認められる。又静脈竇並に髄索にはメガカリオチーテン及び好中球、好酸球を中等度認める。

M.T. 群：濾胞は明瞭で萎縮著明、メガカリオチーテン、好中球が静脈竇、髄索にみられるばかりでなく、好中球は胚芽中枢にも認められる。静

脈竇は含血量に富んでいる。

M.I. 群：濾胞は細網細胞の増殖により著明に腫大し、静脈竇並に髄索には淋巴球、單球様細胞の浸潤が部分的に群在している。メガカリオチーテンも中等数認められる。

2) 照射後3日

無処置群 (写真8) 濾胞は明瞭であるが淋巴球に乏しい。胚芽中枢の細網細胞の食喰像は中等数に認められる。静脈竇は含血量に富み、髄索には多数のメガカリオチーテン及び少数の好酸球を認める。

M.T. 群 (写真9)：濾胞は明瞭で中等度の鬱血が認められる。静脈竇並に髄索に淋巴球、單球様細胞の浸潤が軽度認められ、メガカリオチーテンも中等数認められる。

M.I. 群 (写真10)：濾胞は腫大し細網細胞の間に多数の淋巴球、單球様細胞が認められ、之等の細胞浸潤は脾材、動脈の周囲にも強く群在している。メガカリオチーテンも中等数認められる。

3) 照射後6日

無処置群：濾胞は萎縮性で境界は不明瞭、細網細胞には食喰像は殆んど認められない。静脈竇は含血量に富み、メガカリオチーテンは少ない。

M.T. 群：濾胞には特記所見を認めないが、静脈竇、髄索には淋巴球、單球様細胞の軽度の浸潤が認められ、部分的には結節状に集積している。メガカリオチーテンを中等数認める。

M.I. 群：濾胞は腫大し細網細胞の間に多数の淋巴球、單球様細胞を認める。静脈竇、髄索に於ても細網細胞の間に腫大した極めて多数の淋巴球並に單球様細胞の浸潤を認める。

4) 照射後10日

無処置群 (写真11)：濾胞は萎縮し境界不明瞭、部分的に脾材及び血管の周囲に軽度の淋巴球の浸潤を認め、静脈竇は含血量に富み、軽度の髄索の繊維化が認められる。メガカリオチーテンは殆んど認められない。

M.T. 群 (写真12)：濾胞には部分的に單球様細胞の浸潤が強いが静脈竇、髄索では軽度である。メガカリオチーテンは少数散在している。

M.I. 群 (写真13) : 濾胞は極めて腫大し淋巴球は中等度に認められる。静脈竇、髄索では淋巴球、單球様細胞の浸潤は高度で瀰漫性に部分的には群在し結節を形成している。メガカリオチーテンは中等数散在性に認められる。

5) 照射後15日

無処置群 : 死亡

M.T. 群 : 濾胞は稍々腫大し境界不明瞭、静脈竇及び髄索には淋巴球、單球様細胞の浸潤を中等度に認める。

M.I. 群 : 濾胞は個体差があり腫大しているものもあるが、いずれの例に於ても静脈竇、髄索には淋巴球、單球様細胞の高度の浸潤がみられる。而していずれも群在している。多数のメガカリオチーテンを認める。

6) 照射後20日

無処置群 : 死亡

M.T. 群 : 濾胞には特記すべき所見はないが、静脈竇、髄索に瀰漫性に一部結節状に淋巴球及び單球様細胞の軽度の浸潤を認める。メガカリオチーテンも多数散在している。

M.I. 群 : 濾胞は一般に境界不明瞭で可成り腫大している。静脈竇、髄索には淋巴球及び單球様細胞の浸潤が中等度に認められる。

c) 甲状腺の病理組織像に及ぼす影響 (写真14, 15)

無処置群, M.T. 群, M.I. 群共に正常甲状腺の組織像と何等の変化も認め得なかつた。

第3項 小 括

M.I. 及び M.T. の被照射マウスに於ける肝、脾の重量及び肝、脾、甲状腺の病理組織像に及ぼす影響を検討し次の結果を得た。

1) 肝重量の変化 : 各群共に照射後稍々減少の傾向があるが、有意の差は認められなかつた。

2) 脾重量の変化 : M.I. 群は無処置群は勿論、M.T. 群に比しても重量減少の度合が少なく、且恢復が早期であつた。

3) 肝の病理組織所見 : 各群共に肝細胞萎縮、核の大小不同、多染性が認められる。M.I. 群は一般に変化が軽度ではあつたが、防禦効果を明ら

かに認める事は出来なかつた。

4) 脾の病理組織所見 : M.I. 群は他群に比して、淋巴球の浸潤及びメガカリオチーテンが著明に認められ、全経過を通じて障害が軽度で回復像が早期に認められた。

5) 甲状腺の病理組織所見 : 各群共に著変を認め得なかつた。700r では甲状腺に認むべき組織学的変化を与えない事がわかつた。

第4節 M.I. 及び M.T. の甲状腺 I^{131} 摂取率に及ぼす影響

M.I. の防禦機転に低甲状腺機能状態が関与しているか否かを検討する目的にて、殆んど防禦効果を有しない M.T. と比較実験した。

第1項 実験材料及び実験方法

1 : 実験動物

購入後一定期間飼育した体重 100~150Gr 内外の Wister 系雄性ラッテを使用し、飼料及び飼育は前節と同様である。

2 : 薬剤投与方法及び I^{131} 摂取率測定法

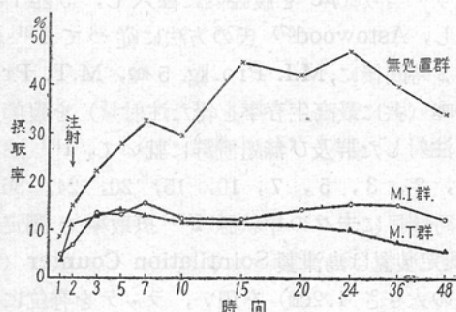
日本放射性同位元素協会より配布された I^{131} をラッテ当り $20\mu\text{C}$ を腹腔内に注入し、5匹1群となし、Astowood²⁷⁾ 氏の方法に従つて I^{131} 注入後2時間後に、M.I. Pro. kg. 5 mg, M.T. Pro. 250mg (共に最高生存率を得た注射量) を腹部皮下に注射した群及び無処置群に就いて、 I^{131} 注入後1, 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 24, 36, 48, 時間目に夫々の甲状腺 I^{131} 摂取率を測定した。測定装置は島津製 Sointilation Counter (測定孔の大きさ 1.2cm) を用い、ラッテを脊位に固定し甲状腺部位に相当した皮膚面より1cmの距離に Counter Tube を置いて測定した。

第2項 実験成績 (表10, 図10)

無処置群は1時間後 8.6%を示し以後漸時高率となり、10時間後29.5%, 24時間後最高摂取率 47.1%を示し48時間後は34.3%である。之に反し M.I. 群は1時間後 4.8%, 7時間後 (注射後5時間) に15.6%を示し、10時間後 (注射後8時間) に12.3%となり以後 M.T. 群より稍々高率を示し、48時間後 (注射後46時間) に12.5%となり無処置群に比し可成りの低率を示している。M.T.

表10 I^{131} 甲状腺摂取率に及ぼすM. I 及びM. T の影響

処 線	No.	I ¹³¹ 注射量	I ¹³¹ 甲状腺摂取率 % 注射量											
			1 h.	2 h.	3 h.	5 h.	7 h.	10h.	15h.	20h.	24h.	36h.	48h.	
無処置群	1	20 μ C	4.5	10.5	13.9	21.3	24.5	18.0	32.2	37.4	41.6	32.7	20.3	
	2		5.9	7.9	12.4	18.9	20.0	16.5	34.2	34.6	35.6	29.4	29.1	
	3		6.6	7.8	13.1	17.8	23.7	26.7	40.9	32.7	40.2	36.9	31.3	
	4		5.8	14.1	18.9	24.2	26.1	15.5	40.4	44.6	44.1	38.6	40.4	
	5		20.1	34.3	52.4	55.2	68.0	71.0	75.4	61.6	74.6	60.9	50.7	
	平均		8.6	14.9	22.1	27.5	32.5	29.5	44.6	42.2	47.1	39.7	34.3	
M・ T 群	1	20 μ C	8.1	11.0	9.6	11.5	9.9	11.0	11.5	11.5	10.5	7.5	5.4	
	2		3.7	6.5	7.6	9.4	7.0	7.1	8.2	6.9	7.3	6.8	3.4	
	3		2.0	16.7	22.2	20.4	18.3	14.7	19.0	14.2	13.5	10.4	8.0	
	4		3.1	8.2	13.0	12.4	12.3	8.5	10.7	10.4	9.8	7.1	4.5	
	5		4.5	12.3	12.0	18.5	17.2	16.9	14.7	11.8	9.6	6.7	7.2	
	平均		4.3	11.0	12.9	14.4	12.9	11.6	11.8	10.9	10.2	7.7	5.7	
M・ I 群	1	20 μ C	3.4	5.6	7.4	13.3	12.7	10.6	10.8	13.6	19.2	16.4	14.2	
	2		5.7	5.3	10.3	10.1	11.7	9.2	8.1	9.8	8.6	9.3	8.4	
	3		5.9	5.9	12.5	9.9	12.3	7.8	10.2	11.2	13.7	13.3	11.8	
	4		5.2	13.1	19.4	13.7	21.3	17.3	18.8	16.9	17.8	18.7	15.6	
	5		3.7	5.1	17.9	20.1	20.0	16.8	16.6	17.4	20.8	19.2	13.6	
	平均		4.8	7.0	13.5	13.2	15.6	12.3	11.9	13.8	16.0	15.4	12.5	

図10 白鼠甲状腺の I^{131} 摂取率に及ぼす影響

群は1時間後 4.3%, 5時間後(注射後3時間) 14.4%と最高を示し、以後漸時下降線を示し48時間(注射後46時間)に於ても猶 5.7%で他の2群に比して著明なる低率を示した。

第3項 小 括

M.I. の防禦因子に甲状腺機能低下が関与しているか否かを検討する為、最高生存率を示した M.I. Pro. kg. 5 mg, 及び M.T. Pro. kg. 250 mg 注射群に就いて甲状腺 I^{131} 摂取率を測定し比較した結果次のことがわかった。

M.I. 群, M.T. 群, 共に無処置群に比し I^{131} 摂取率の低下を示したが, M.T. 群は M.I. 群に比し摂取率が低く甲状腺機能低下が高度に存している様である。かゝる事実より思惟するに, 甲状腺機能低下が防禦の一因であるとすれば, M.I. より低率を示す M.T. にも当然防禦効果がなければならない。しかし事實は之に反する。従つて M.I. の防禦効果は甲状腺機能低下とは無関係であることが実証される。

第3章 総括並びに考按

Weiss¹⁾, Burton²⁾, Dainton³⁾ 等が提唱した放射線作用の間接的化學的機転説を根拠として, Barron^{5), 6)} 一派は放射線障害を受けた生体組織のSH酵素がSH化合物の添加により再賦活される事, 及びSH物質の照射前投与により防禦される事を実証した。私はかゝる事實に立脚してSH化合物である M.I. の障害防禦効果を検討し, 併せて同じく抗甲状腺作用を有する M.T. と比較実験を試み, 著明な防禦効果を得たので以下各節に分けて考察する。

写真1

メルカゾールのX線全身照射(700r)
マウスの脾重量の減少に及ぼす影響

照射前	268mg(174mg)	
	注射群5mg	対照
1日後	54mg(50mg)	81mg(56mg)
3日後	39mg(36mg)	44mg(35mg)
6日後	93mg(85mg)	46mg(68mg)
10日後	203mg(174mg)	37mg(28mg)
15日後	251mg(178mg)	
20日後	288mg(182mg)	体内平均重量

写真2 無処置群3日目肝所見

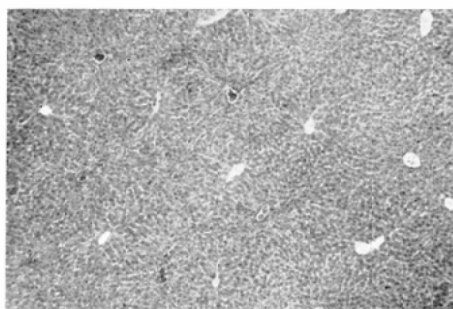


写真3 MT群3日目、肝所見

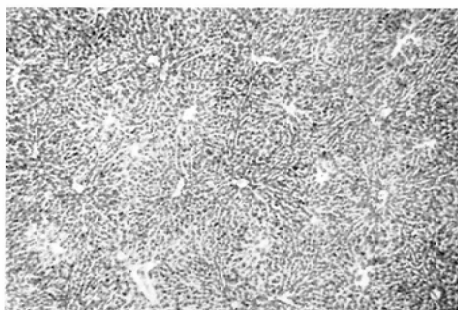


写真4 MI群3日目肝所見

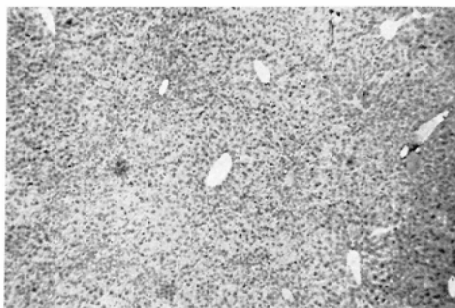


写真5 無処置群10日目肝所見



写真6 MT群10日目肝所見



写真7 MI群 10日目肝所見

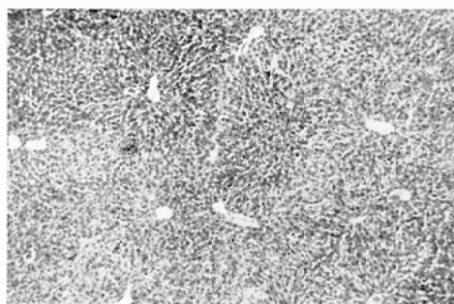


写真8 無処置群 3日目脾所見



写真12 M. T群 10日目 脾所見

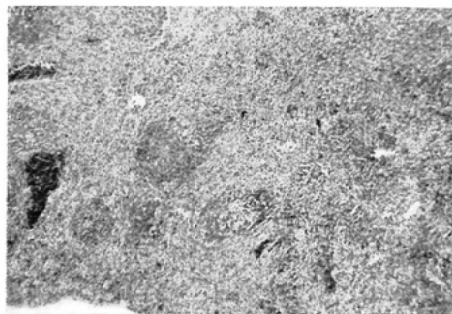


写真9 MT群 3日目脾所見



写真13 MI群 10日目 脾所見

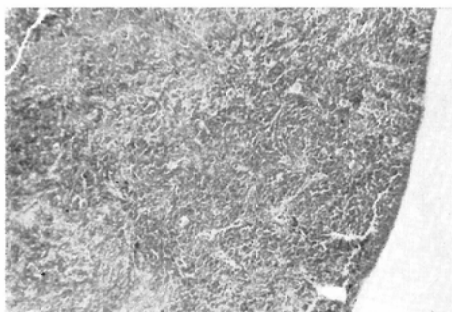


写真10 MI群 3日目 脾所見

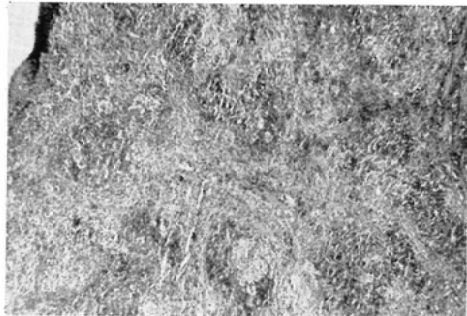


写真14 M. I群 1日目 甲状腺所見

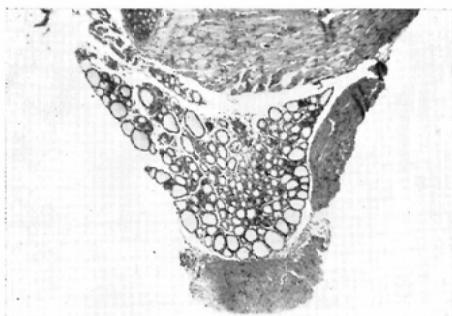


写真11 無処置群 10日目 脾所見

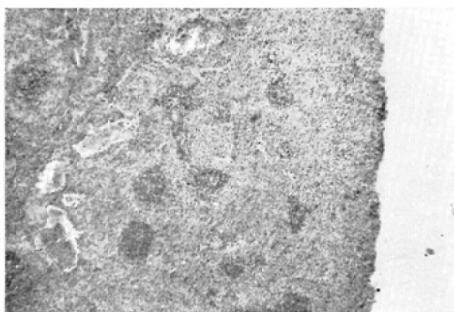
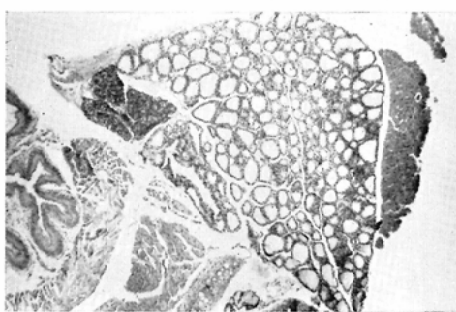


写真15 M. T群 1日目 甲状腺所見



1. 生存率及び体重増減率に及ぼす影響

生存率に就いては M.I. は著明な高率を示し、特に低濃度群 (Pro. kg 5 mg, 25mg) は永久生存率 100%を示したが、高濃度群は該薬の副作用の爲か、又 1 mg群は量的不充分的な爲か少々低率を示した。之に反し M.T. は殆んど防禦効果を有しないようである。

体重増減率に就いても M.I. 群は初期体重増少が僅少で、速かに照射前に復している。之は一般に認められる放射線障害の一症状である脱水現象即ち下痢が殆んど認められなかったのも一因と考えられよう。之に反して M.T. 群は初期体重増少が少々高率で恢復も遅延していた。

抗甲状腺剤による被照射動物の生存率を検討した業績として Limperos²⁹⁾ は SH物質である Thiourea を照射前に投与して Pro. kg. 4000mgが最も効果があり、葉酸と同時に注射した時は低率を示したと云い、照射後投与は無効であつたと報告している。Bround u Smith³⁰⁾ は Thiouracil の照射前投与は稍かにマウスの死亡率を低下せしめたと発表しているが、Haley u Dawdy²⁹⁾ は Thiouracil, Propyl-Thiouracil, Metyl Thiouracil を長期間且多量経口投与して生存率を検討し、Smith³⁰⁾ 等の報告に反して防禦効果があるとは考えられないと報告し、Limperos²⁹⁾ も Pro. kg. 500mgの Thiouracil を Tween 20で 20%に溶解し照射前にマウスの腹腔内に注射して検討し、僅かに死亡率の低下を認めたが、統計学的には無効であつたと報告している。而して彼等は Thiouracil の無効は Thiouracil の有する Potencial-SH Groop の不活性化に基因していると論じている。

其の他の SH物質による放射線障害防禦に関する業績に就いては、緒言に於て文献的に考察したが、彼等の報告と比較する時、M.I. はそれ等より以上の防禦効果を期待する事が出来た。

2 : 末梢血液像に及ぼす影響

X線照射による血液障害に就いての業績は Heinecke^{32), 33)} 以来多数報告されている。殊に造血臓器は高い放射線感受性を有し、且X線全身障害

中最も早く且著明に現われ、照射後に白血球減少、更に赤血球数減少等の血液障害を惹起し、大量照射では汎骨髄労症になると言う。X線照射による白血球数著減に就いて Heinecke は淋巴組織は骨髄組織に比し放射線感受性が高く、各所の淋巴腺や腸、脾の淋巴濾胞は早期より著明に破壊作用を受けていると云い、X線照射による白血球減少は主として淋巴球の減少によるとなし、好中球は淋巴球に比し感受性が低い、大量照射では著しい破壊作用を受けると云う。Linser u Heiber³⁴⁾ は循環血液の白血球がX線により破壊され、所謂白血球毒素を生じ、二次的に造血球臓器の機能不全を招来すると論じている。且各種の白血球中、淋巴球のX線に対する抵抗は最も微弱にして、相対的淋巴球の減少を来し、従つて比較的好中球増多を惹起すると述べている。之に反し Bosch³⁸⁾, Linhardt³⁶⁾ 金萬⁶²⁾等は照射により好中球は絶体的、相対的に照射後漸時増加し、以後略と白血球総数の増減に一致する。且淋巴球は照射後急激に減少し、其の後徐々に下降し、絶体数、相対数共に最小限度に達すると報告している。その他の人々^{59)~74)}も同様に照射による白血球減少は主として淋巴球の減少に基因していると論じている。

赤血球のX線感受性に就いては、Heinecke^{32), 33)} Holthusen³⁷⁾ は白血球に比し著しく抵抗強く、小量、中等量の照射では著しい変化をみないが大量照射では少々著明なる変化をみると云う。其の他の人々^{59)~74)}も赤血球の抵抗性を論じている。血色素は略と赤血球数の増減に比例して変化すると云う。

かゝるX線の作用に対して、私は M.I. 及び M.T. の照射前投与が被照射ラットの末梢血液像に及ぼす影響に就いて検討した。

扱て M.I. 及び M.T. の健常末梢血液に及ぼす影響に就いては多数報告^{75)~81)}されている。即ち砥上⁸⁹⁾等は M.T. は低濃度溶液に於ては注射後 2~8 時間では一過性に白血球増加を認めるが、高濃度溶液に於ては一過性に白血球増加を示した後に速かに減少する。増加する際には偽好酸

球は増加し淋巴球は減少するが、白血球の減少する際には偽好酸球も減少する。赤血球数、血色素量には共に著変を認めない。且少量連続注射の際にも同様であると報告している。一方 M.I. は白血球数減少及び顆粒細胞減少等は殆んど認められず、反つて増加している例が多数あるが、長期大量投与は屢々白血球減少を招来すると云う。

私は予備実験として M.I. Pro. kg. 5 mg 及び M.T. Pro. kg. 250mg 1 回注射時の末梢血液像の変動を検討したが、全経過を通じ多少の増減を認めるも著変を認め得なかつた。次いで 300 γ 被照射ラットの末梢血液像に及ぼす M.I. 及び M.T. の影響を検討したが、白血球総数は勿論の事、淋巴球数に於ても M.I. 群は M.T. 群及び無処置群に比して減少率が軽度で且恢復も急速であつた。M.T. 群は無処置群に比し僅かに恢復が早い様であつた。赤血球数及び血色素量も同様、M.I. 群は他群に比し減少率軽度で恢復も急速であつた。M.T. 群と無処置群の間には有意の差は認められなかつた。

扱て前述せる如く Cysteine, Cysteamine, Gultathione は X 線障害防禦剤として有効なる SH 物質であるが、Bacq⁽¹⁰⁾, Lorenz⁽³⁹⁾, Löhmüller⁽⁴⁶⁾ 等は Cysteine, Cysteamine には末梢血液像特に白血球数の減少に対しては防禦効果を認めないと報告している。Cronkite⁽¹²⁾ は gultathione にも同様殆んど防禦効果を有しないと論じている。又抗甲状腺剤である Thiourea も防禦効果を有するが、Floyd は本剤は顆粒細胞減少症を惹起すると述べている。

之等の報告は悲観的であるのに反し M.I. の照射前投与は末梢血液像に於ても著明なる防禦効果を有するのは興味あることである。この事は後述する脾臓の萎縮が早期に恢復している事にも密接な関係があると思われる。

3) 被照射マウスの病理組織像に及ぼす影響

肝臓の X 線照射による組織学的研究は従来より多数報告されているが、Heinecke⁽³²⁾⁽³³⁾, Max-Lüdin⁽⁴¹⁾ 梶原等⁽⁸⁴⁾ は肝細胞は放射性感受性が低く、組織学的には変化を見ないと論じているが、

近時は比較的感受性が大なることが確認されてきた。即ち Tuzuki⁽⁴²⁾, Pohl⁽⁴³⁾, 小林⁽⁸⁵⁾, 山田⁽⁸⁶⁾, 天野⁽⁸⁷⁾ 等は肝細胞の恢復再生力は強いが、組織像の変化は経時的に追究する事により、肝細胞の逆行性変化を認めると述べている。而して之等の変化は主として肝細胞核及び原形質の変性、血管の充血拡張であると云う。

かゝる病理組織学的変化に対して、M.I. の照射投与が如何なる防禦効果を有するか追究した。

扱て M.I. の健常肝臓に及ぼす組織学的研究は山口等⁽⁸³⁾の報告がある。即ち低濃度注射例 Pro. kg. 200, 400mg に於ては肝細胞に脂肪変性と血管周囲及び中間帯に円形細胞の浸潤がみられ、濃度の上昇に伴い血管充盈が著明となり肝細胞の顆粒変性及び脂肪変性並びに壊死乃至類壊死等の逆行変性が認められると報告している。

被照射マウスの肝重量の変化をみると、各群とも照射後若干の減少を認め、有意の差は認められなかつた。

組織学的所見としては、無処置群は肝細胞の萎縮、核の大小不同、多染症、空胞変性などを認めたが、M.I. 群及び M.T. 群も同様所見に加うるに好中球の浸潤像が認められ、該薬の防禦効果を期待し得なかつたが、グルクロン酸、メチオニン、パントテン酸等の投与により、かゝる所見も軽減されるものと思考する。

脾臓の組織学的研究は古来より数多く内外の文献に認められ、而して之等は X 線量の相違、実験方法により変化の程度も種々相を呈するが、Heinecke⁽³³⁾ は一般に著明なる変化としては淋巴濾胞で大小淋巴球の減小、核破壊及び貪喰像、血鉄素沈着、網状織細胞の増生、血管及び被膜、脾材の肥厚であると云う。且脾は胸腺と同様に X 線により著明に縮少し、重量の著減をきたすと述べている。岡本⁽⁸⁴⁾ 等はこの様な変化は脾の血液成分の放出によるものであらうと報告している。

私の実験に於ても各群共に初期に於ては著明に萎縮が認められ、重量の著減をきたすが、以後 M.I. 群は他群に比して恢復が著明であり、10 日後には照射前に復した。組織学的には無処置群は濾

胞の萎縮，胚芽中枢の細網細胞腫大，貪喰像，淋巴球の著明な減少を認めたのに反して，M.I. 群は濾胞萎縮なく淋巴球の浸潤が著明で障害度が軽微であった。M.T. 群は無処置群に比して有意の差を認めなかった。

天野⁸⁷⁾は各種薬品を 600r 照射後に注射し Cy-steine が最も効果があり，肝，脾の重量及び組織所見の恢復が早期であったと述べ，鶴見⁹⁰⁾はX線障害マウスに照射後，酸化ゲルマニウム果糖液及び精痘を連日投与し，肝，脾，骨髓に好影響を与え，照射前1回注射では著明な予防効果を得られなかったと述べている。

谷川⁵⁶⁾はクロロプロマダンの照射前投与により同様障害が軽微であったと報告しているが，M.I. の脾臓に対する防禦効果は之等の報告に比し明らかに優れた成績を得ることが出来た。

甲状腺に及ぼす組織学的影響を従来の文献にみれば，平常なる甲状腺は放射線感受性は低いと見做されている。Warren⁴⁴⁾は海狸，家兎，犬の甲状腺に有意の破壊を起すには優に致死の結果を及ぼす大量線量を要すると云う。又 Bender⁴⁵⁾は50～500rの局所照射によって白鼠の甲状腺に組織学的変化及び酸素消費の不変を認めている。都築は家兎に死に至る迄，持続的に全身照射を行い，その急性X線死亡兎の甲状腺に Kolloid の減少，上皮細胞或は核の変化を認めるに過ぎないと報告している。しかし小林⁸⁵⁾は 600r 全身照射家兎に於て甲状腺濾胞の萎縮，Kolloid の減少，腺上皮細胞の変性を認めたと述べている。

M.I. の健常マウス甲状腺に及ぼす組織学的所見は山口等³³⁾によれば，低濃度注射例 (Pro. kg 200mg, 400mg) では濾胞の充実度が高濃度注射例 (Pro. kg. 1000mg) に比して低いので特に変化はないが，高濃度になるに従い濾胞の形態は多角形が多くなり，充実度を増し，空胞が消失の傾向を示し，更に濾胞上皮は高くなり，新生細胞の増殖及び上皮細胞の剝離が軽度認められるという。私の実験 (700r 照射) に於ても無処置群，M.I. 群，M.T. 群共に著変を認め得なかった。

4) 以上の如く M.I. は他の防禦剤に優るとも

劣らざる成績を得たが，その防禦機転に該薬の直接作用である低甲状腺機能に関与しているか否かを追究する為，殆んど防禦効果を有しない M.T. と甲状腺の I^{131} 摂取率について比較検討した。

Blound u. Smith³⁰⁾ は抗甲状腺剤を長期間且多量投与してマウスを低甲状腺機能状態となし，X線を照射し，正常機能状態と低甲状腺機能状態の放射線感受性を検討し，低甲状腺機能状態は放射線防禦機転と殆んど関係がないと論じている。

私の実験成績に於ても M.I. M.T. 共に甲状腺 I^{131} 摂取抑制曲線を示し，特に M.T. は著明に低下状態を示した。かゝる点より思惟するに M.I. の防禦機転は甲状腺機能低下作用と殆んど無関係であると考えよう。而して M.I. の奏効の機序の主因をなすものは，照射組織に対する Free Radical の毒作用が，与えられた活性SHによつて解消したものと思惟されるが，他面 Bacq¹⁰⁾ 等も指摘している様に，投与されたSH基が一時的に照射に弱い酵素に結合して，これを照射抵抗性に変化するものとも考えられる。他方，坪井，松本⁹¹⁾等は M.I. 及び M.T. には甲状腺ホルモンの生成分泌を抑制する作用の他に，末梢組織における酸化機能を直接抑制する作用も存すると報告し，特に M.I. は M.T. に比し，この作用が著明であると云う。かゝる作用は放射線作用と拮抗するものと考えられ障害防禦機転の一因もここに存するのではないかと思惟される。之等の防衛機転のいずれが主役をなし，亦更に複雑な防禦因子が存在するか否かも不明であるが，この点の解明は今後の研究に期待することとする。

第4章 結語

抗甲状腺剤 1-methyl-2-mercaptoimidazole の放射線障害防禦に就いて，マウス及びラッテを用いて実験を行い，併せて Methyl-Thiouracil と比較検討し次の結果を得た。

1) 生存率及び体重増減率に及ぼす影響

M.I. の照射前投与はマウスの著明な永命効果を示したが，その濃度は (Pro. kg. 5mg, 25mg) が適当で，それより高濃度では反つて効果が稍々減少する。体重推移についても好結果をもたらした。

2) 末梢血液像に及ぼす影響

M.I. は白血球減少、特に淋巴球減少が軽度で早期に恢復した。その他の血球にも同様に著明な効果を認めた。

3) 病理組織像に及ぼす影響

M.I. は肝の防禦効果は殆んど認められなかったが、脾重量の縮小及び組織像に著明な防禦効果が認められた。甲状腺には著変を認めなかった。

4) M.T. はあらゆる点に於て殆んど防禦効果が認められなかった。

5) 甲状腺機能との関係

I¹³¹ の摂取率を標準として、両薬剤の甲状腺機能に及ぼす影響を検査した所、共に機能を抑制するが、防禦効果のない M.T. の方がより強く抑制的に働く結果を得た。

従つて M.I. の防禦機能は甲状腺機能抑制作用とは無関係で、防禦効果の主因をなすものは、該薬の活性SH基によるものと思われるが、その説明は今後の研究を待つこととする。

本論文の要旨は第27回日本医学放射線学会九州地方会及び第17回、第18回、日本医学放射線学会総会に於て発表した。拙筆に臨み御指導、御鞭撻を賜り且御校閲を賜った恩師尾関教授に深甚の謝意を表すると共に、終始御指導を賜った香江進講師及び病理組織所見に就いて御教示賜った第1病理学教室中島敏郎助教授に感謝致します。

(本研究の一部は文部省科学総合研究費によることを附記し謝意を表します。)

文 献

- 1) Weiss, J.: Some Aspects of the Action of Radiations of Aqueous Solution. Brit. J. Radiol., Supplement I, 56—50, 1947. — 2) Milton Burton: Elementary Chemical Processes in Radiobiological Reactions. Symposium on Radiobiology edited by J.J. Nickson, New York, 117—, 1952. — 3) Dainton, F.S.: On the Existence of Free Atoms and Radicals in Water and Aqueous Solutions Subjected to Ionizing Radiations. J. Phys. & Colloid Chem., 52, 490—517, March, 1948. — 4) R. Latarjet and L.H. Grap: Definition of the Terms Protection and Restoration. Acta Radiol., 41, 61, 1954. — 5) Barron, E.S.G., Dickman, S.R., Muntz, J.A., and Singer, T.P.: Studies on the Mechanism of Action of Ionizing Radiation.

- I. Inhibition of Enzymes by X-Ray. J. Gen. Physiol., 32, 537—1949. — 6) Barron, E.S.G., Dickman, S.R.: Studies on Mechanism of Action of Ionizing Radiation. II. Inhibition of Sulfhydryl Enzymes by alpha, beta, and gamma rays. J. Gen. Physiol., 32, 595—, 1949. — 7) A.H. Dowdy et al.: Protective Action of Anoxic Anoxia againsts Total Body Roentgen Irradiation of Mammals. Radiologie, 55, 879—, 1950. — 8) Limperos, G.: Alteration of the Mortality of Roentgen Irradiated Mice by Chemical Means. Am. J. Roentgen & Radio. Therap., 67, 810—, 1952. — 9) Bacq, Z. M., Herve, A., Lecomte, J., and Fisher, P.: Cyanide Protection against X Irradiation. Science, 113, 356—, 1950. — 10) Bacq, Z.M.: The Amines and Particularly Cystermine as Protectors against Roentgen Rays. Acta Radiol., 41, 47, 1954. — 11) Bacq, Z.M.: On Chemical Protection against Ionizing Radiation. Acta Radiol., 41, 59, 1954. — 12) Cronkite, Brecher & Chapman: Mechanism of Protective Action of Glutathione against Whole Body Irradiation. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 76, 396, 1951. — 13) Chapman, W.H., Sipe, C.R., Eltzholtz, D.C., et al.: Sulfhydryl-Containing Agents and the Effects of Ionizing Radiation. I. Beneficial Effects of Glutathione Injection on X-Ray induced Mortality Rate and Weight Loss in Mice. Radiology, 55, 865—1950. — 14) Stender, H.S., Horuykiewtsch, T.: Über die Beeinflussung der Strahlenempfindlichkeit bei Ganz Körperbestrahlung durch Heparin. Strahlen Therap, 96, 453, 1955. — 15) Cole, L.J. et al.: Studies on the Nature of the Radiation Protection Factor in Mice Spleen. Radiology, 64-I, 201—, 1955. — 16) Jacobson, L.O., et al.: Effect of Spleen Protection on Mortality Following X-Irradiation. J. Lab. & Clin. Med., 34, 1538—, 1949. — 17) Ellinger, F.: Some Effects of Desoxy Corticosterone Acetate on Mice Irradiated with X-Rays. Radiology, 50, 234, 1948. — 18) Porter, E. C.: Relationship between the Adrenal Cortex and Radiation Sickness. Radiology, 58, 246, 1952. — 19) Cole, L.J., Bomnd, V.P., and Fisher, M.C.: Preprotection of Mice against X-Irradiation Mortality by Sodium Nitrite. Science, 115, 644, 1952. — 20) John, B. Storer and J.M. Coon: Protective Effect of Para-Amino-Propiophenone against Lethal Doses of X-Radiation. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 74, 202—, 1950. — 21) Gray, J.L., Tew, J.T., and Jens-

en, H.: Protektive Effekt of Serotonineand of Para-Amino-Propiophenone against Lethal Doses of X-Radiation. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 80, 604, 1952. — 22) Patt, H.M., Tyree, E.B., Straube, R.L., and Smith, D.E.: Cysteine Protektion against X-Irradiation. Science, 110, 213—, 1949. — 23) Patt, H.M., Smith, D.E., Tyree, E.B., and Straube, R.L.: Further Studies on Modification of Sensitivity to X-Ray by Cysteine (17561). Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 73, 18, 1950. — 24) Patt, M.H., Smith, D.E., Tyree, E.B., and Straube, R.L.: Quantitative Aspects of the Protektive Action of Cysteine against X-Radiation (17623). Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 73, 198—1950. — 25) Baq, Z.M. et al.: Protektion aginat X-Rays and Teerapy of Radiation Sickness with β -mercapt oethylamine. Science, 117, 633, 1953. — 26) Rauh. R. and Wang, S.C.: Protektion against Radiation Lethality Effekts of β -mercaptoethylamine (20375). Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 83, 411, 1953. — 27) M.M. Stanley, and E.B. Astwood, 1-methyl-2-mercaptoimidazole: an. Antithyroid Compound Highly active in Man. Endocrinology 44: 588, 1949. — 28) Limperos, G. and Mosher, W.A.: Protektion of Mice against X-Radiation by Thiourea. Science, 112, 86, 1950. — 29) Haley, T.J., Mann, S., and Dowdy, A.H.: A Comparison of the Response of Mormpl and Hypothyroid Mice to Acute Whole Body Roentgen Rodiation. Science, 112, 233, 1950. — 30) Blount, H.C. Jr. and Smith, W.W.: The Influence of Thyroid and Thiouracil on Mice Exposed to Roentgen Radiation. Science, 109, 83, 1949. — 31) Haley, T.J., and Harris, D.H.: Response of the Guinea Pig to 200 Roentgens Acute Whole Body X Irradiation. Blut, 111, 88, 1950. — 32) H. Heinecke: Aus der Chinirgischer Klinik u Liepzog uber die Einwirkung der Rontgen Straelen auf Innere Organe. Munch. Med. Wschr., 51—1, 785, 1904. — 33) H. Heineck: Ueber die Einwirkungen der Rontgen Strahlen auf Tiere. Munch., Med. Wschr., 50-II, 2090, 1903. — 34) Helber u Linser: Experimentalle Untersuchungen uber die Einwirkung der Roentgen Strahlen auf das Blut. Munch. Med. Wschr., 52, 689—691, 1905. — 35) Bock, A.: Studies Zur Blutbildäuderung nach. Roentgenbestrahlung. Strahlen Th. Bd., 16, 775, 1924. — 36) Linhardt, S.: Einfluß der Roentgen Strahlen auf die Blut Gerinnungs Zeit und das Blut Bild. Strahlen Therap., 16, 754, 1924. — 37) Holthusen, H.: Blu-

tveränderungen durch Roentgenbestrahlung und deren Sensibilisierung. Strahlen Therap., 14, 561, 1923. — 38) Bosch: Veränderungen das Blutbildes nach Roentgen tiefen bestrahlung und ihre Roentgentiefen bestrahlung und ihre prognostisch Verwertbarkeit. Strahlen Therap., 45, 503, 1932. — 39) Lorenz, W.: Hamatologische Untersuchungen uber die Cystein Wirkung. Strahlen Therap., 88, 190, 1952. — 40) Wright u Bulman: Selective Action of X Rays on the Blood Cells of the Cat. Lancet, 2, 217, 1929. — 41) Max, Lüdin: Leberveränderungen nach Röntgen bestrahlung. Strahlen Therapy, 19, 138, 1927. — 42) Masoo Tuzuki: Experimental Studies on the Biological Action of Hard Roentgen Rays. Am. J. Roentgenol., 16, 134, 1926. — 43) E.A. Pohl und C.H. Buntung: Histologische Untersuchungen an der Ratten Milz nach abgestuften. Rontgen Strhalendosen, 57, 121, 1936. — 44) Warren, S.L.: Effects of Radiation on Tissues. Arch. Path., 35, 313, 1943. — 45) Bender, A.E.: Experimental X Irradiation of the Rat Thyroid by A.E. Bender, B. Sc., Ph. D., A.R.I.C. Brit. J. Radiol., 21, 244, 1948. — 45) T. Löhmueller u H. Kirchberg: Beitrag zum Problem des Cystein Schutzes bes Intensiver Roentgen bestrahlung. Ärztl. Forschg. 7, 430, 1953. — 47) Floyd, S. Daft, Arthur Kornberg, L.L. Ashbarn and W.H. Sebrell: Granull: Granulocytopenia in Rats Given Thiourea u Thyroxin. The Therapentic Effekt of L. Casei Factor., Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 61, 154—158, 1946. — 48) 寛他: β -mercaptoethylamine によるX線障害防禦に関する2, 3の実験, 日医放誌, 16巻, 679頁, 昭31年. — 49) 小池深: マウスに於けるウィンタミンの照射前及び照射後投与の効果に就いて, 日医放誌, 16巻, 80頁, 昭31年. — 50) 田淵昭: レ線全身一時照射のLD_{50-30T}. 並びに全身一時照射に対する各種ホルモン剤の生体防禦に及いて, 日医放誌, 18巻, 99頁, 昭33年. — 51) 平出順吉郎, 林哲生: X線障害のバイボによる予防(並に治療)効果(システイン, タウリンとの比較)SHの進歩, 233頁, 昭29年. — 52) 松本澄: X線照射に際して酸素分圧の変化が生体組織に及ぼす影響に於いて, 日医放誌, 18巻, 1059頁, 33年. — 53) 武内公明: X線照射時に際して酸素分圧の生体に対する効果に於いて, 日医放誌, 16巻, 709頁, 昭31年. — 54) 原一夫: アミンの化学的防禦作用と其れに関する一知見, 日医放誌, 16巻, 78頁, 昭31年. — 55) 永井春三, 三浦貴士, 杉山直, 川本澄雄: 脾臓核酸量に及ぼす Noradrenaline の放射線防禦効果, 日医放誌, 18巻, 91頁,

昭33年。— 56) 谷川福夫：放射線生物学的作用に対する人工冬眠薬の影響，日医放誌，18巻，91頁，昭33年。— 57) 堀江重造：致死X線量照射に及ぼすThiosulfatの影響，日医放誌，14巻，5号，321頁，昭29。— 58) 杉村隆：放射線の障害の防禦，医学のあゆみ，18巻，146頁，昭29。— 59) 西川元造：レ線大量照射による末梢血液像並びに骨髓像の変化，日本血液学会雑誌，11巻，91頁。— 60) 乗松和政：婦人科領域に於ける硬放射線の血液に及ぼす作用について，日婦会誌，24巻，1511頁，1929年。— 61) 安井修平：レ線深部治療の血液像並びに血液凝固時間に及ぼす影響について，日婦会誌，23巻，218頁，1928年。— 62) 金万康他：レントゲン配量と血液像との関係，日医放誌，第1巻，735頁，昭2年。— 63) 福島孝吉：レントゲン照射によるモルモットの血液像及び骨髓像の変化，日医放誌，10巻，7頁，昭25年。— 64) 重藤文夫：硬レ線が血液並びに骨髓に及ぼす作用に就て，並びに貧血の恢復に及ぼす影響に対する実験的研究，日医放誌，7巻，193頁，昭22年。— 65) 乗松和政：硬放射線の血液に及ぼす影響並びにその臨床的意義，日婦会誌，23巻，771頁，1928年。— 66) 大町正道：長期反覆微量X線浴が生体の血液並びに諸臓器に及ぼす影響の実験的研究，日医放誌，15巻，258頁，昭30年。— 67) 大場勝利：X線放射の動物体に及ぼす影響の実験的研究(X線放射に係る家兎の血液像に就いて)，成医会雑誌，48巻，1頁。— 68) 春名英之：放射線障害(特に造血臓器障害)の治療，治療，33巻，541頁，昭31年。— 69) 笹岡義徳：X線と紫外線との併用照射が家兎血液珠に白血球機能に及ぼす影響，日医放誌，17巻，234頁，昭32年。— 70) 貞利庫司：放射線血液障害と脾摘出に就いて，日医放誌，17巻，191頁，昭32年。— 71) 白髪克也：網内系填塞の放射線障害に及ぼす影響に関する実験的研究，日医放誌，16巻，1054頁，昭32年。— 72) 草加芝郎：ハイソツ氏小体に依る放射線血液障害の判定に就いて，日医放誌，17巻，344頁，昭32年。— 73) 森本義樹：網内系の放射線障害恢復に及ぼす実験的研究(第1報)，日医放誌，18巻，292頁，昭33年。— 74) 西下創一：網内系機能並びに毒性顆粒出現

率に関する放射線障害の実験的研究，日医放誌，18巻，117頁，昭33年。— 75) 藤田栄一：甲状腺中毒症に於けるメルカゾールの使用経験，メルカゾール文献集(Ⅱ)14頁，1958年。藤井学メルカゾールの甲状腺機能に及ぼす影響についてメルカゾール文献集(Ⅱ)19頁，1958年。— 77) 小倉一他：メルカゾールによる甲状腺機能亢進症の治療について，メルカゾール文献集(Ⅱ)24頁，1958年。— 78) 三輪清三他：メルカゾールによる甲状腺機能亢進症の治療，メルカゾール文献集(Ⅱ)，34頁，1958年。— 79) 脇坂行一他：甲状腺機能亢進症に対するメルカゾールの治療経験，メルカゾール文献集(Ⅰ)17頁，1956年。— 80) 田坂定孝他：メチルサイオニラシルに依るバセドウ氏病の治療成績，メチオデール文献集，1頁，昭24年。— 81) 林基之：メチオデールに依る不正子宮出血の療法，メチオデール文献集，6頁，昭24年。— 82) 佐藤昭三：アミノ酸の放射線障害に及ぼす影響に関する研究，日医放誌，17巻，1063頁，昭32年。— 83) 山口滋嗣，松本経弘，家亦義治，飯山譲：メルカゾールの薬理学的研究，メルカゾール文献集(Ⅱ)1頁，1958年。— 84) 梶原一雄：硬レ線の白鼠肝臓に及ぼす生物化学的作用に就いて，日本レントゲン学会雑誌，11巻64頁，昭8。— 85) 小林秀夫：レ線照射時に於ける2，3の内分泌腺の態度，日医放誌，16巻，1185頁(1957年)，昭32年。— 86) 山田要助：肝臓「レ線」照射に於ける自家抗体と肝組織呼吸並びに血清及び肝組織抗菌力との関係について，日医放誌，18巻，1389頁，昭34年。— 87) 天野道夫：致死X線量照射前後に与えた諸種薬品の生体抗致死作用とその組織像に就いて，日医放誌，15巻，1106頁，昭31年。— 88) 岡本安定：組織細胞の核酸量に及ぼすレ線照射の影響，日医放誌，18巻，882頁，昭33年。— 89) 砥上良男他：サイオニラシルの病理，昭和医学会誌，10巻，1頁，昭23年。— 90) 鶴見登：酸化ゲルマニウム果糖液及び精製痘苗のマウスX線障害に対する影響について，日医放誌18巻，1496頁，昭34年。— 91) 坪井実，松本彰夫，南光彦，服部和子，渡辺晴代，中井克代，中島愛子，ラット代謝に及ぼすメルカゾールの影響メルカゾール文献集(Ⅱ)，8，1958。

The Experimental Study of the Protective Effect of 1-Methyl-2-Mercaptoimidazole Upon the Radiation Sickness
(The Study of Chemical Protection and Restoration against Radiation Damages, Part 1)

By

Yoshinobu Koga

Department of Radiology (Director: Prof. M. Ozeki, M.D.),
Kurume University School of Medicine

The protective effect of the antithyroid 1-methyl-2-mercaptoimidazole (M.I) (Mercazole) upon the radiation sickness had been experimentally investigated in mice and rats, and also this effect had been studied comparing with the effect of methyl-thyuracil (M.T.). The results obtained were as follows.

1. The effect upon the rate of survival and the body weight decrease.

The administration of M.I. before the irradiation caused the remarkable prolongation of the duration to death. This effect could be markedly occurred in the concentration of 5 mg and 25 mg of M.I., but reversely decreased in the concentration higher than that described above. Moreover, the administration of this drug resulted in the good effect upon the maintenance of body weight.

2. The effect upon the peripheral blood picture.

The application of M.I. resulted in the slight leucopenia (especially lymphopenia) and in its early recovery. Similarly the marked change due to the application of M.I. was observed in other blood corpuscles.

3. Pathohistological changes.

The administration of M.I. showed the protective action on the histological hazard of the spleen and the decrease of its weight while M.I. had no protective effect upon any liver histology. There was no significant histological change in the thyroid gland.

4. Considering from many points of view, M.I. revealed no protective effect.

5. The relationship between thyroid function and drug effect.

The experimental results of the effect of M.I. and M.T. upon the thyroid function which was examined by indicating the intake of I^{131} showed the inhibition of thyroid function similarly, however, this inhibitory action was more intensively shown in the case treated by the non-protective M.T. than the other. Accordingly, the protective mechanism of M.I. may be independent of the thyroid inhibition and may be chiefly due to the activation of SH radical. But the detail of the explanation requires further investigation.