The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	放射線障害に及ぼす薬物的効果に関する研究 第4報 イノシンおよびノイチームの効果
Author(s)	中嶋, 典嗣; 吉井, 弘文; 浦崎, 政康 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1969, 29(4), p. 400-406
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/17606
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

放射線障害に及ぼす薬物的効果に関する研究（第4報）

イノシンおよびノイチームの効果

熊本大学医学部放射線医学教室（主任　片山健志教授）
助教授　中　嶋　典　嗣
大学院学生　吉　井　弘　文，浦　崎　政　康
助　　手　吉　窪　穂　積，楠　原　敏　幸

（昭和43年11月2日受付）

The studies of pharmacological effects against radiation damages
(Part 4)　Effect of the Inosine and the Neuzym

By

N. Nakashima H. Yoshii M. Urasaki H. Yoshikubo T. Kusuhara
Department of Radiology, Kumamoto University School of Medicine
(Chief:　Prof, K. Katayama)

We have been studing what kind of effects the Inosine and the Neuzym has on the radiation damages, and so far as the study made untill now is concerned, we have a following gut results.

1. Blood findings of these drugs treated patients and rabbits indicated the effectiveness of these drugs for the treatment of radiation damages.

2. In the survival test, the Inosine and the Neuzym decreased the death rate significantly.

3. In the QO_2 of rat's organ (Liber, Spleen and Bone marrow) after X-irradiation was lower than the normal rat's organ, but the rate of decrease was lower in the these drugs treated rat's organ than in the control.

4. No side effect was observed.

We have got the conclusion that the Inosine and the Neuzym are effective to prevent man from the radiation damages.

まえがき

悪性腫瘍の放射線治療を行なう場合，種々の副作用のために途中で照射を中止することはしばしば経験するところである．

かかる放射線障害に対する予防および治療剤としては諸種の薬剤があげられており，その効果についても多くの報告がなされている．われわれもこれまで諸種の薬剤を使用し，その効果について検討して来たが，今回，核酸前駆物質であるイノシンとリゾチームを主成分とするノイチームを臨床的に，あるいは動物実験的に使用し，いささか所見を得たので報告する．

I.　臨床実験

1.　検査対象および薬物投与法

わが教室において，術後の放射線治療を行なつた悪性腫瘍患者24例を対象として，これにイノシン9錠（1錠 200mg）毎日投与群11例，ノイチーム9錠（1錠10mg）毎日投与群8例，対照群（無処置）5例の3群にわかち，その血液像の消長について検討した．

2. 血液検査法

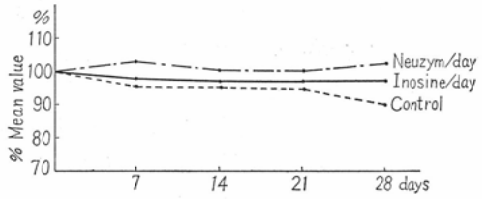
血液検査はまず治療前に採血してこれを基準とし，以後連続照射を行ないながら経過的にすべて照射前に採血した．採血は型のごとく，耳朶より行ない，Bürker-Türk の計算盤を用いて赤血球数，白血球数を計算するとともに塗抹ギムザ染色標本により白血球 200個を数えて百分率を求めた．血色素量はザーリ氏血色素計を用い%にて求めた．

3. 成績

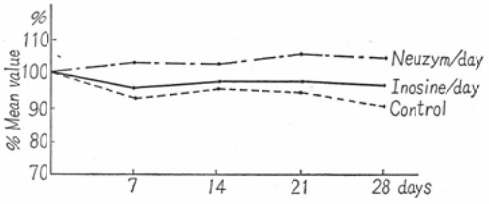
成績はイノシン投与群，ノイチーム投与群および対照群，各群の平均値をもつて表わし，照射前値を1として経過的にその比率をもつて示した．

赤血球数の消長は図1（a）に示すごとく，ノイチーム投与群では経過的にわずかの増加を認めた．一方，イノシン投与群ではわずかの減少を示したが，対照群で4週目になお減少を示しているのに対して回復の傾向を示した．血色素量の消長は図1（b）に示すごとく，赤血球数の消長とほ

Fig. 1. (a). Effect of Inosine and Neuzyme for erythrocytes



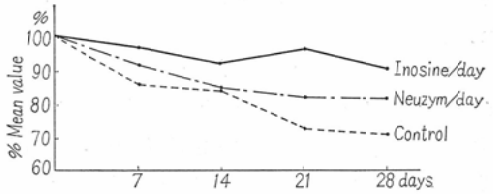
(b). Effect of Inosine and Neuzyme for hemoglobin



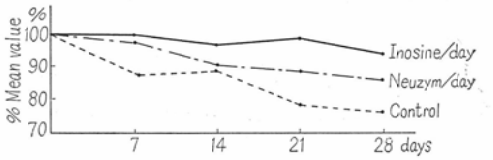
ぼ同様の経過を示し，4週目において対照群になお減少の傾向を示しているのに対して，ノイチーム投与群はわずかに増加の傾向を示し，イノシン投与群ではわずかの減少を認めた．

白血球数の消長については図2（a）に示すごとく，イノシン，ノイチーム投与群ともに経過的に漸減の傾向を示し，4週目においてイノシン投与群では10%，ノイチーム投与群では19%の減少を示したが，対照群では4週目では29%の減少を示した．ところで好中球絶対数の消長は図2（b）に示すごとく，白血球数の消長とほぼ同様の経過を示し，イノシン，ノイチーム投与群ともに漸減し，4週目においてイノシンでは6%，ノイチームでは14%の減少を示したが，対照群では4週目において23%の減少を示した．一方，リンパ球絶対数の消長は図2（c）に示すごとく，イノシン投与群では1週目に13%の減少を示したが，以後経過的に回復の傾向を示し，4週目においては11%の減少を認めた．ノイチーム投与群では対照群と同様に経過的に漸減し，4週目において26%の減少をみたのに対して，対照群では53%の減少を認めた．

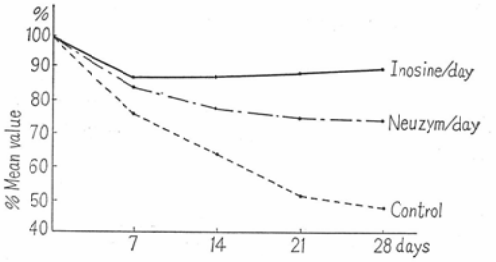
Fig. 2. (a). Effect of Inosine and Neuzym for total leucocytes



(b). Effect of Inosine and Neuzym for granulocytes



(c). Effect of Inosine and Neuzym for lymphocytes



II. 動物実験

1. レ線照射家兎の血液像におよぼす影響

i）実験方法

a）実験対象

実験動物として体重2kg前後の雄性家兎を使用し，1群3匹として1週間飼育し，これをイノシンおよびノイチームおのおの10mg/0.5cc宛連日7日間注射群，対照群（生理的食塩水0.5cc宛7日間注射群）の3群にわかち，いずれもレ線照射後耳静脈内に注射を行なつた．

b）レ線照射条件

管電圧180kVp，管電流10mA，濾過板Cu 0.7mm＋Al 0.5mm，焦点皮膚間距離30cm，線量率49.5R/分，照射線量500Rで全身照射を行なつた．

c）血液検査法

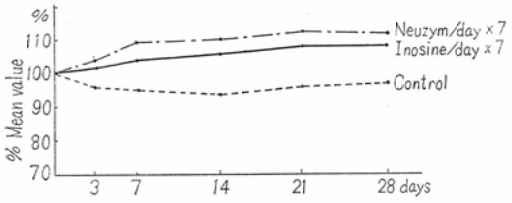
臨床的実験に準じて行なつた．

ii）実験成績

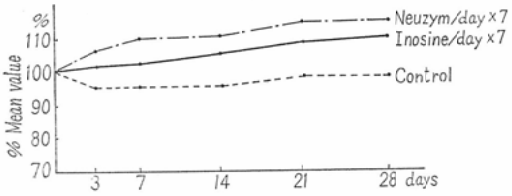
実験成績は3匹の平均値をもつて表わし，照射前値を1として経週的にその比率をもつて示した．

赤血球数の消長は図3（a）に示すごとく，ノイチーム，イノシン注射群ともに経週的に漸増の傾向を示し，4週目においてノイチームでは15%，イノシンでは10%の増加を認めた．一方，対照群では1～2週目に軽度の減少を示し，以後や

Eig. 3. (a). Fffect of Inosine and Neuzym for erythrocytes in rabbits after X-irradiation



(b). Effect of Inosine and Neuzym for hemoglobin in rabbits after X-irradiation



や回復の傾向を認めたが，4週目においてなお減少を示した．血色素量の消長は図3（b）に示すごとく，赤血球数の消長と同様の経過を示し，ノイチーム，イノシン注射群ともに漸増を示し，4週目においてはノイチームでは12%，イノシンでは8%の増加を認めた．対照群では1～2週目に軽度の減少を来たし，以後やや増加の傾向を示したが，4週目において，なお軽度の減少を認めた．

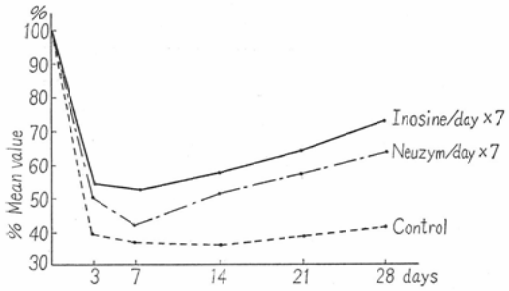
白血球数の消長は図4（a）に示すごとく，イノシン，ノイチーム注射群では1週目においてそれぞれ前値の48%および57%と減少を示したが，以後経週的に漸増して4週目においてはイノシン注射群では27%，ノイチーム注射群では36%の減少を認めた．一方，対照群では1週目において前値の63%と減少を示し，以後経週的にやや増加の傾向を示したが，4週目においてなお59%の減少を認めた．ところで，百分率についてみると，偽好酸球絶対数は図4（b）に示すごとく，1週目においてイノシン，ノイチーム注射群ともに減少し，それぞれ前値の44%および55%と減少を来たしたが，以後漸増し，4週目においてはイノシンでは19%，ノイチームでは32%の減少を示した．一方，対照群では1週目に前値の61%と減少を来たし，以後漸増するも4週目においては57%の減少を認めた．リンパ球絶対数は図4（c）に示すごとく，1週目においてはイノシン注射群では52%，ノイチーム注射群では63%と減少を来たし，以後漸増して4週目においてはイノシンでは29%，ノイチームでは43%の減少を示した．これに対して対照群では，1週目において前値の67%と著明な減少を示し，以後いくらか漸増するも4週目においてはなお60%の減少を認めた．

2. レ線照射マウスの延命効果におよぼす影響

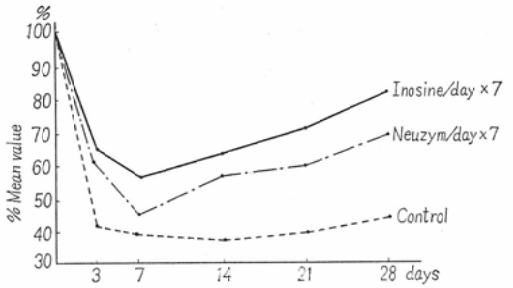
i）実験方法

体重20g前後の雄性マウス（実験前1週間固形飼料にて飼育）を使用し，1群10匹として，レ線照射前後にイノシンおよびノイチームをおのおの2mg，0.2mg宛5日間腹腔内注射群と対照群（生理的食塩水注射群）にわかち，レ線照射後の生存率について検討した．

Fig. 4. (a). Effect of Inosine and Neuzym for total leucocytes in rabbits after X-irradiation



(b). Effect of Inosine and Neuzym for granulocytes in rabbits after X-irradiation



(c). Effect of Inosine and Neuzym for lymphocytes in rabbits after X-irradiation

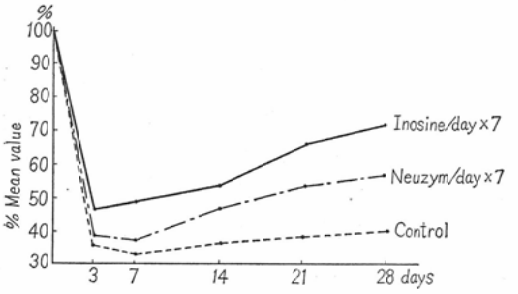
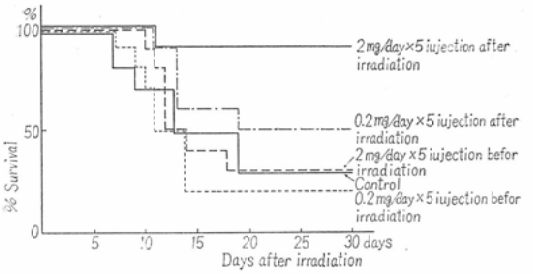


Fig. 5. Survival rate of Inosine injected mice before and after 500R X-irradiation



レ線照射条件は家兎の実験に準じて 500 R全身照射し，以後30日間経過観察した．

ii ）実験成績

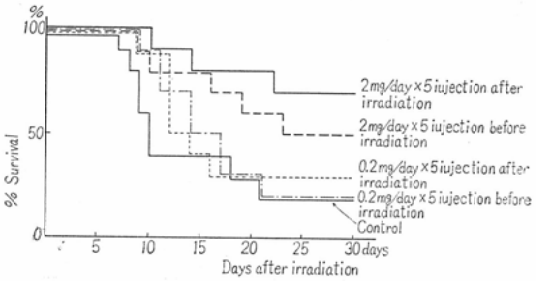
a ）イノシン注射群の生存率

図5に示すごとく，30日後の生存率をみると，照射後2mg宛5日間注射群では90％と最も高く，照射後 0.2mg宛5日間注射群では50％とこれに続き，照射前2mgおよび 0.2mg宛5日間注射群ではいずれも対照群との間に有意の差は認められなかつた．

b ）ノイチーム注射群の生存率

図6に示すごとく，30日後の生存率をみると，照射後2mg宛5日間注射群では70％，照射前2mg宛5日間注射群では50％の生存率をみたが，照射前後におのおの， 0.2mg宛5日間注射群ではいずれも対照群との間に有意の差は認められなかつた．

Fig. 6. Survival rate of Neuzym injected mice before and after 500R X-irradiation



3. レ線照射ラッテの臓器組織呼吸におよぼす影響

i ）実験方法

a ）実験動物

実験動物としては体重 150 g前後の雄性ラッテを使用し，固形飼料にて1週間飼育し，レ線 300 R全身照射後，イノシンおよびノイチームをおのおの4mg宛10日間腹腔内に注射し，11日目撲殺，Warburg 検圧計にて組織呼吸値を測定した．

b ）レ線照射条件は家兎の実験に同じ．

c ）組織呼吸測定法

測定装置は保呂製 Warburg 検圧計を用い，弧運動式，振副5cm，振盪回数80回/分，恒温槽温度37.5℃を条件とした．

組織浮游液はKrebs-Ringerphosphate (pH 7.4), 組織は肝, 脾は 0.4mm厚さの切片, 骨髄は大腿骨の全量, 容器内組成は主室に Krebs-Ringerphosphate 1.5cc＋蒸溜水 0.9cc, 側室に3％Glucose溶液 0.5cc, 副室に50％KOH 0.1ccを濾紙に浸して入れた. 振盪は初め10分間活栓を開いて振盪し, 容器内 CO^2 を追出して温度平衡を行ない, 後活栓をしめ0点に合わせてさらに5分間振盪後, 側室の3％ Glucose 溶液を主室内に混入し, 以後10分毎に酸素消費量を測定して90分まで一定の割合で吸収されることを確め, QO_2の算定には60分値を用いた. 組織切片は 100℃で2時間乾燥し, 乾燥重量を測つて呼吸係数 QO_2 を算定した,

ii）実験成績

a）イノシン注射による臓器組織呼吸

表1に示すごとく, 肝では平均4.28±0.16, 脾では4.56±0.10, 骨髄では2.40±0.15を示し, 正常群に比較すれば, 肝で2％, 脾で10％, 骨髄で5％といずれも呼吸値の低下を示したが, 対照群の肝で10％, 脾で18％, 骨髄で40％の低下に比較すれば低下の度合は軽度であつた.

Table 1. Effect of Inosine on the tissue respiration of rat's organ after 300R-X-irradiation

group \ organ		Liver	Spleen	Bone marrow
1	injection	4.12	4.67	2.45
	control	3.66	4.12	1.50
	normal	4.44	5.12	2.31
2	injection	4.29	4.49	2.24
	control	3.85	4.34	1.57
	normal	4.31	5.10	2.53
3	injection	4.43	4.51	2.52
	control	4.22	3.94	1.42
	normal	4.39	4.93	2.71
Mean value	injection	4.28±0.16 (0.98)	4.56±0.10 (0.90)	2.40±0.15 (0.95)
	control	3.91±0.28 (0.89)	4.13±0.20 (0.82)	1.50±0.08 (0.60)
	normal	4.38±0.07	5.05±0.10	2.52±0.20

b）ノイチーム注射による臓器組織呼吸

表2に示すごとく, 肝では平均4.06±0.11, 脾では4.33±0.04, 骨髄では2.29±0.07を示し, 正常群に比較して肝で7％, 脾で14％, 骨髄で9％

Table 2. Effect of Neuzym on the tissue respiration of the rat's organ after 300R-X-irradiation

group \ organ		Liver	Spleen	Bone marrow
1	injection	3.95	4.34	2.37
	control	3.66	4.12	1.50
	normal	4.44	5.12	2.31
2	injection	4.06	4.37	2.23
	control	3.85	4.34	1.57
	normal	4.31	5.10	2.53
3	injection	4.17	4.29	2.28
	control	4.22	3.94	1.42
	normal	4.39	4.93	2.71
Mean value	injection	4.06±0.11 (0.93)	4.33±0.04 (0.86)	2.29±0.07 (0.91)
	control	3.91±0.28 (0.89)	4.13±0.20 (0.82)	1.50±0.08 (0.60)
	normal	4.38±0.07	5.05±0.10	2.52±0.20

といずれも呼吸値の低下を認めたが, 対照群の肝で10％, 脾で18％, 骨髄で40％の低下に比較すれば低下の度合は軽度であつた.

III. 総括並びに考按

悪性腫瘍術後の放射線治療患者24例中, 5例を対照として11例にイノシンを8例にノイチームを投与し, 血液像におよぼす影響をみるに, まず, 赤血球数および血色素量の消長は対照群が軽度の減少を示したのに対して, ノイチーム投与群では軽度の増加を示し, イノシン投与群では軽度ながら減少を示したが, 対照群に比較すればその度合は軽度であつた. 白血球数の消長についてみると, イノシンおよびノイチーム投与群ともに減少を示したが, 対照群と比較すれば明らかにその減少が抑制された.

一方, レ線照射家兎の血液障害におよぼす効果についてみると, 赤血球数および血色素量の消長は対照群が減少を示しているのに対して, ノイチームおよびイノシン投与群ともに増加を示し, その効果が認められた. 白血球数の消長についてみると, 両注射群ともに可成りの程度に減少を示すものの, 対照群と比較すれば明らかにその減少は抑制されるとともにその回復能も促進されることがわかつた.

以上の臨床的ならびに動物実験成績からみて,

イノシンおよびノイチーム投与はレ線感受性の低いといわれる赤血球，血色素に対しては増加を来たす傾向が認められ，これに対してレ線感受性の強い白血球は増加を示さないが，照射による減少を抑制することが窺われ，この事実はとくに線感受性が強いといわれるリンパ球絶対数が対照群に比較して著るしく減少が抑制されるとともにその回復も促進されることに基因するものと思考される．

次いでレ線照射マウスの延命効果についてみると，イノシン，ノイチーム注射群ともに延命効果が認められたが，イノシン注射群では投与量には関係なく，照射後に注射した群に効果がみられ，ノイチーム注射群では注射の時期には関係なく，その効果は投与量に関係するように思われる．

さらにレ線照射ラッテの組織呼吸におよぼす影響についてみると，イノシン，ノイチーム注射群ともに正常群に比較すれば，肝，脾，骨髄の組織呼吸値はいずれも低下を示したが，生理的食塩水注射の対照群に比較すれば，低下の度合は軽度であり，とくに骨髄においては著明に呼吸の低下が抑制された．

以上要するに，イノシンおよびノイチームはともに放射線障害の治療ならびに予防に有効な薬剤であることが窺われるが，その作用機序について考察するに，一般に放射線障害の発生機序については種々の因子があげられており，放射線照射による生体組織の蛋白分解産物の生成とともに肝機能障害による解毒機能の低下なども重要な要素の1つと考えられる．ところで塩基性蛋白でムコ多糖類促進酵素であるノイチームは広く生体内の臓器組織に分布し，感染炎症により生体の防衛反応の1つとして増加して消炎的に作用するといわれているが，その作用機序としては電気的に陽性の塩基性蛋白であるために種々の刺激を与えられた組織に生ずる炎症性物質と反応して不活性の錯化合物を形成すると同時に一種の生体防禦酵素として炎症病巣内に増量した Plasmin 系酵素と接触することによつて炎症産物を分解除去し，組織の修復を営むと考えられている．かかる機転よりして放射線照射による蛋白分解産物の分解除去が促進され，生体内の物質代謝を円滑にするものと思考される．さらにノイチームには止血作用とともに肉芽形成促進作用があるといわれ，急性放射線症による小腸の潰瘍形成による腸出血に対して抑制的に働き，障害の予防に効果的に作用するものと思考される．

一方，イノシンは核酸の構成要素としての塩基部分に糖が結合した Nucleoside でいわゆる，核酸前駆物質（類似物質）で糖代謝に関係するといわれ，生体の細胞代謝のくずれによる解糖作用の停滞を円滑にしてＴＣＡサイクルなどの中間代謝を促進せしめると同時に，ＡＴＰの生成に関与して核酸合成に重要な役割を演じているといわれる．事実，イノシンはレ線照射ラッテの肝，脾，骨髄など，いわゆる，細網内皮系の組織呼吸の低下を著るしく抑制するところから，解糖作用を円滑にしてＴＣＡサイクルなどの中間代謝を促進せしめると同時に，造血機能に関係のある細網内皮系の呼吸を促進せしめ，細胞機能を賦活せしめることによつて放射線障害の治療に有効に作用するものと推考される．なお，イノシンは化学構造上，Purin 誘導体であるところより Adenine の白血球増多作用と類似的に血液障害，とくに白血球減少に対して抑制的に作用するものと思考される．

IV. むすび

イノシンおよびノイチームを使用し，臨床的ならびに動物実験的に放射線障害におよぼす効果を検討した結果，次ぎのごとき成績を得た．

1. 悪性腫瘍の放射線治療患者の赤血球数および血色素量の消長についてはいずれもその効果が認められた．一方，白血球数の消長についてみると，その減少の抑制とともに回復も促進されたが，これは主としてリンパ球絶対数の著明な減少抑制と回復の促進に基因するものと思われる．

2. レ線照射家兎の血液障害におよぼす影響については，臨床例と同様に効果が認められた．

3. レ線照射マウスの延命効果についてみるに，イノシン，ノイチームともにその効果が認められたが，イノシンは照射後に投与された場合に効果がみられ，ノイチームは投与の時期に関係な

く，その効果は投与量に関係するように思われる．

4．レ線照射ラッテの肝，脾，骨髄の組織呼吸についてみるに，正常ラッテの組織呼吸に比較すれば，いずれもその低下をみたが，対照群に比較すれば，その低下の度合は軽度であり，とくに骨髄では著明にその効果が認められた．

以上より，イノシンおよびノイチームは放射線障害の治療に有効な薬剤の1つであると考えられる．

終りに片山教授の御校閲を深謝する．

本論文の要旨は第26回日本医学放射線学会総会にて発表した．

文　献

1) Lecoq: Rev. intern. vitaminol. 27 (1957), 291.
2) Patt, H.M, et al: Science. 110 (1949), 213.
3) Patt, H.M, et al: Proc. Soc. Exp. Biol & Med. 73 (1950), 18.
4) Zara :Pess. Med. 65 (1957), 437.
5) 岩崎：臨床と研究，43, 7 (1966), 1442.
6) 大湾：日医放会誌，21, 12 (1962), 1170.
7) 北川：日医放会誌，11, 7 (1951), 71.
8) 北川：日医放会誌，12, 4 (1952), 65.
9) 榊原：日本輸血学会誌，11 (1948), 88.
10) 中嶋：熊本医学会誌，33, 8 (1959), 84.
11) 中嶋：熊本医学会誌，38, 10 (1964), 722.
12) 横田：日医放会誌，19, 12 (1960), 2566.
エーザイ製薬文献集より．
13) Bernardini, A. et al.: 冬眠下の被照射動物組織中におけるリゾチーム活性の変化．
14) Morra, D.C. et al.: 急性放射線障害に対する防禦作用についてリゾチームと他物質との比較および考察．
15) 鍵富：ノイチームに関する文献的考察．
森下製薬文献集より．
16) 近藤：放射線損傷の回復に及ぼすイノシンの影響．
17) 斎藤：ヒポキサンチ・リボーゼ（イノシン）の循環系に対する薬理学的研究．