

Title	辜丸重量を指標にした $^{60}\text{Co}$ $\gamma$ 線の生物学的効果比率及びそれに対するS-2-Aminoethylisothiuronium Br-HBrの影響
Author(s)	岡村, 重昭; 馬屋原, 晟; 古賀, 充 他
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1968, 27(12), p. 1572-1577
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/18549">https://hdl.handle.net/11094/18549</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

# 辜丸重量を指標にした $^{60}\text{Co}$ $\gamma$ 線の生物学的効果比率及びそれに対する S-2-Aminoethylisothiuronium Br-HBr の影響

九州大学医学部放射線基礎医学教室 (主任 吉永春馬教授)

岡村重昭

九州大学医学部放射線科学教室 (主任 入江英雄教授)

馬屋原晟 古賀 充

安河内彰 竹下寿七

(昭和42年6月20日受付)

Relative Biological Effectiveness of  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -rays on the Testes Weight Loss of the Mouse,  
and Influence of S-2-Aminoethylisothiuronium Br-HBr

By

Shigeaki Okamura

Department of Experimental Radiology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan.

(Director: Prof. H. Yoshinaga)

Akira Umayahara, Mitsuru Koga, Akira Yasukochi, and Toshikazu Takeshita

Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan.

(Director: Prof. H. Irie)

The relative biological effectiveness of  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -rays and modification of AET on it were studied by the testes weight loss of CF#1 male mouse.

Testes weight of the mouse with or without pretreatment of AET were measured 30 days after whole body irradiation of 200 kVp X-rays or  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -rays.

From the present study, the following relationships of dose and testes weight were obtained for each following group respectively.

X-rays	$W = -99.008 \log D + 351.40$
X-rays + AET treatment	$W = -106.529 \log D + 369.92$
$\gamma$ -rays	$W = -107.336 \log D + 379.43$
$\gamma$ -rays + AET treatment	$W = -100.812 \log D + 367.93$

where, W is the testes weight (mg) and D is absorbed dose (rads).

From this results, it was concluded that AET can not modify the testes weight loss, and AET can not influence the relative biological effectiveness of  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -rays. The equal effect ratio of  $\gamma$ -rays was 0.8, and the equal dose ratio was 0.9.

## 緒言

線質の異なる放射線間の生物学的な効果の比を示すいわゆる生物学的効果比率に関する実験は既

に多数報告されている。特に我国においては文部省科学研究費の援助をうけ、高エネルギー放射線の生物学的効果比率に関して入江班が鋭意研究し

てきた。

又、放射線防護剤 S-2-Aminoethylisothiuronium Br-HBr (AET) は1957年に Doherty 等<sup>1)</sup>が報告して以来ハツカネズミのみならずモンキー等においてもその防護作用についての報告がなされており、最も優秀な防護効果を示す薬剤とされている。

しかしながら、線質の異なる放射線間においてその防護効果を比較したという報告は少なく、我々が先にハツカネズミのLD50/30を指標にした等効果比に及ぼすAETの影響について報告<sup>2)</sup>した以外は、Oldfield 等<sup>3)</sup>のプロトン線の致死作用を指標にした生物学的効果比率に Mercaptoethylamine 又は p-Aminopropiophenone の防護作用の及ぼす影響の論文をみる位である。

又、睾丸は生物学的効果をみる場合に有用な臓器であるとされ、睾丸を用いて生物学的効果比率を測定した報告は多い。しかしこの場合もその生物学的効果比率に及ぼす防護剤の修飾効果についての報告はいまだみないようである。

そこで既に報告した「ハツカネズミのLD50を指標にした200kVp X線と<sup>60</sup>Co γ線間の等効果比に及ぼすAETの影響」<sup>2)</sup>につづき、睾丸重量を指標にした生物学的効果比率に及ぼすAETの影響について報告する。

#### 実験方法

既に報告したLD50を指標にした生物学的効果比率に及ぼすAETの影響の実験<sup>2)</sup>と併行して行なつた実験であるので、実験方法は既論文と同一であり、且つ本報告における高線量照射ハツカネズミの睾丸重量は既論文における30日生存ハツカネズミにおけるそれである。

#### 照射条件

200kVp X線及び<sup>60</sup>Co γ線の発生装置の使用条件については既論文に述べた通りであるので省略する。X線及びγ線照射群及び各線照射前にAETを投与した群の照射線量は、40, 60, 100, 150, 225, 350, 420, 480, 550, 630 Rまでは共通、それ以上の線量としては725, 800, 900, 1,000, 1,100 R及びそれ以上照射した群

もある(LD50測定のため)が、30日生存匹数が5匹以下の場合にはここでは採用しなかつた。

#### AET投与

新製の S-2-Aminoethylisothiuronium Br-HBr を0.1 N NaOH で中和(すなわち 2-Mercaptoethylguanidine となる)し、ハツカネズミ1匹当りAETとして7mgを0.5cc水溶液として腹腔内投与した。投与時間は照射開始前で補正投与時間<sup>4)</sup>20分である。

#### 睾丸重量測定

照射30日後、ハツカネズミを殺し睾丸を摘出、ただちに化学天秤により重量測定を行なつた。なお、同一線量、同一処置をうけた生存ハツカネズミ匹数は6~13匹であり、対照群は47匹である。

#### 結果

X線照射のみ、X線照射+AET処置、γ線照射のみ、及びγ線照射+AET処置各群の照射30日後の睾丸重量をTable 1に示す。各群共、線量が増せば睾丸重量が減少する傾向を示している。

ここで線量を対数にとり、片対数紙上に線量—睾丸重量の関係をプロットするとほぼ直線関係があることがわかる(Fig. 1)。そこでこの各群における線量の対数と睾丸重量との間の関係を直線的なものに近似的にみなして両者間の関係式を求めた。但しその計算に入る前にX線照射群では0.95<sup>5), 6)</sup>、γ線照射群では0.96<sup>6)</sup>の換算係数もちい照射線量を吸収線量に換算した。

X線照射群、X線照射+AET処置群、γ線照射群及びγ線照射+AET処置の各群における線量と睾丸重量の関係式は、

#### X線照射群

$$W = -99.008 \log D + 351.40 \pm 4.27$$

#### X線照射+AET処置群

$$W = -106.529 \log D + 369.92 \pm 4.61$$

#### γ線照射群

$$W = -107.336 \log D + 379.43 \pm 30.97$$

#### γ線照射+AET処置群

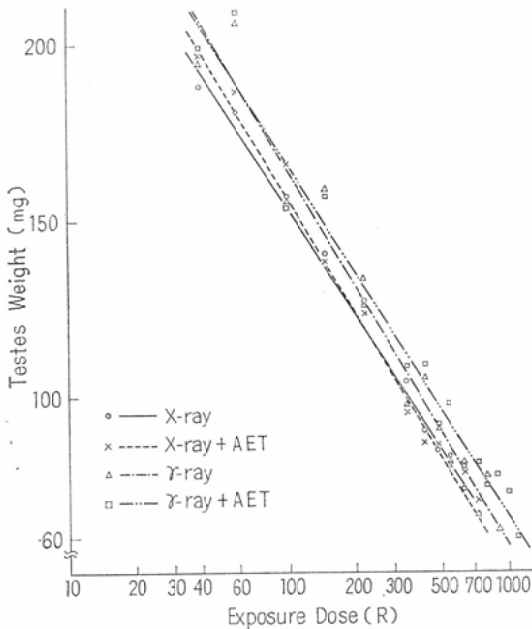
$$W = -100.812 \log D + 367.93 \pm 8.53$$

となる。但しWは睾丸重量の推定値(mg)、Dは吸収線量(rad)である。

Table 1. Testes Weight 30 days after Exposure (Means  $\pm$  Standard deviations)

Dose (R)	X-ray only (mg)	X-ray + AET T. (mg)	$\gamma$ -ray only (mg)	$\gamma$ -ray + AET T. (mg)
40	188.0 $\pm\sqrt{408.7}$	196.6 $\pm\sqrt{150.3}$	195.5 $\pm\sqrt{69.8}$	199.7 $\pm\sqrt{429.8}$
60	181.1 $\pm\sqrt{599.2}$	186.8 $\pm\sqrt{400.3}$	206.8 $\pm\sqrt{1075.1}$	209.2 $\pm\sqrt{424.8}$
100	156.4 $\pm\sqrt{407.7}$	166.2 $\pm\sqrt{187.9}$	155.0 $\pm\sqrt{401.4}$	154.1 $\pm\sqrt{215.6}$
150	140.6 $\pm\sqrt{332.5}$	137.9 $\pm\sqrt{343.9}$	159.2 $\pm\sqrt{257.8}$	158.1 $\pm\sqrt{1033.1}$
225	127.0 $\pm\sqrt{393.3}$	123.5 $\pm\sqrt{152.4}$	133.9 $\pm\sqrt{236.5}$	127.4 $\pm\sqrt{873.3}$
350	104.6 $\pm\sqrt{60.8}$	95.6 $\pm\sqrt{211.5}$	98.0 $\pm\sqrt{251.8}$	108.6 $\pm\sqrt{223.3}$
420	90.5 $\pm\sqrt{107.1}$	87.1 $\pm\sqrt{154.1}$	105.7 $\pm\sqrt{65.0}$	109.1 $\pm\sqrt{207.9}$
480	84.8 $\pm\sqrt{51.8}$	85.9 $\pm\sqrt{39.5}$	90.8 $\pm\sqrt{32.5}$	91.6 $\pm\sqrt{244.0}$
550	82.8 $\pm\sqrt{52.2}$	80.3 $\pm\sqrt{54.5}$	82.1 $\pm\sqrt{96.5}$	98.1 $\pm\sqrt{196.2}$
630	73.7 $\pm\sqrt{4.5}$	78.1 $\pm\sqrt{125.4}$	81.6 $\pm\sqrt{75.3}$	80.8 $\pm\sqrt{131.0}$
725	— — —	70.8 $\pm\sqrt{87.8}$	66.3 $\pm\sqrt{127.2}$	81.0 $\pm\sqrt{22.7}$
800	— — —	— — —	77.7 $\pm\sqrt{122.2}$	74.8 $\pm\sqrt{31.4}$
900	— — —	— — —	62.2 $\pm\sqrt{21.8}$	77.5 $\pm\sqrt{103.5}$
1000	— — —	— — —	— — —	72.8 $\pm\sqrt{131.8}$
1100	— — —	— — —	— — —	59.7 $\pm\sqrt{165.0}$
0 (Control)	203.8 $\pm\sqrt{435.4}$			

Fig. 1. Testes Weight as a Function of Log Dose



これらの式を用いて、50, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 及び 1,000 rad 照射して30日後の推定睾丸重量を求めると Table

Table 2. Testes Weight calculated from Dose-Response Curve

Dose (rads)	X-ray only	X-ray + AET T.	$\gamma$ -ray only	$\gamma$ -ray + AET T.
50	183.19mg	188.93mg	197.07mg	196.65mg
100	153.38	156.86	164.76	166.31
150	135.95	138.10	145.80	148.55
200	123.58	124.79	132.45	135.96
300	106.14	106.03	113.55	118.21
400	93.77	92.72	100.14	105.61
500	84.18	82.40	89.73	95.84
600	76.34	73.97	81.24	87.86
700	.....	66.83	74.05	81.11
800	.....	.....	67.83	75.26
900	.....	.....	62.33	70.11
1000	.....	.....	.....	65.49

2の如くなる。Table 2において、X線照射両群及び $\gamma$ 線照射両群の各々の間に有意の差はない。次にこの関係式をもちいて対照非照射群の睾丸重量(203.8mg)を40, 50, 及び60%減少させる線量を求めると Table 3の如くなる。

RBEの計算

生物学的効果比率は、RBE専門委員会の勧告<sup>7)</sup>

Table 3. Estimated Dose Inducing 40, 50, and 60% Testes Weight Loss

Weight Loss	X-ray only	X-ray AET T.	$\gamma$ -ray only	$\gamma$ -ray + AET T.
40%	206.1 rad	211.1 rad	248.7 rad	273.3 rad
50%	331.1 rad	328.0 rad	385.1 rad	435.4 rad
60%	531.9 rad	509.6 rad	596.4 rad	693.5 rad

Table 4. Equal Dose Ratio

Dose (rads)	Without AET Treatment	With AET Treatment
100	0.9	0.9
200	0.9	0.9
300	0.9	0.9
400	0.9	0.9
500	0.9	0.9
600	0.9	0.8
700	.....	0.8

Equal dose ratio means the ratio of effect by the same dose of 200 kVp X-rays and  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -rays.

Table 5. Equal Effect Ratio

Effect	Without AET Treatment	With AET Treatment
40%	0.83	0.8
50%	0.9	0.8
60%	0.9	0.7

Equal effect ratio means the inverse ratio of the dose of 200kVp X-rays and  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -rays that produce the same biological effect.

に従えば、同じ生物効果を生じるような2種の放射線の吸収線量の比の逆数と定義されている。しかしながら同じ吸収線量における効果の比も又生物学的効果比率と呼ばれるべきものであり、rem の値の算出など実際にはむしろこの効果の比の方が有用であることが多い。従がつてここではこの両方の生物学的効果比率すなわち同一効果における線量の比（等効果比）と同じ吸収線量における効果の比（等線量比）の値をあげる事とした。

Table 4 に同一線量照射の時の効果の比（等線

量比）を示す。AETを使用しない時の効果の比は100～600 rad の間で0.9強の値であり、AETで処置した時のそれは100～700 rad の間で0.8～0.9強の値となつた。しかし誤差を考慮すると両者間に有意の差はない。

次に Table 5 に同一効果の時の線量の比（等効果比）を示す。50%の効果の時でもみてAETを使用しない場合は0.9、AET処置を行なつた場合は0.8という値を得た。しかしこの場合も誤差を考慮すると両者間に差はない。

### 考 案

まずAETが睾丸重量減少にほとんど効果を及ぼさなかつたという事について考えてみたい。著者等は先に Mercaptoethylguanidine  $1/2$   $\text{H}_2\text{SO}_4$  がX線による睾丸重量減少を防ぎえなかつたと報告<sup>8)</sup>したが、AETを用いたこの実験（実際上はMEGのBr塩となつている）でも同様であつた。この理由として先の報告では、1) 放射線防護剤の睾丸における分布が重量減少を防護するには少なすぎるのではないかと、という事と、2) ハツカネズミ睾丸の生殖細胞の放射線感受性はその発育段階により著しく異なつており、精祖細胞のある段階のものはLD50が20～24R<sup>9)</sup>と推定されるほど高感受性の細胞もある。睾丸においてこの高感受性の細胞の重量が睾丸重量全体の内で大きい%を占めているならば、50R位の線量でも放射線防護剤の修飾する余地が既にならからかもしれないと述べた。しかしこの実験でX線と $\gamma$ 線の等効果比がAET処置をしてもしなくても0.8～0.9の値となつたことはこの後者の考えは一寸とりにくいように思われる。すなわちAET又はMEGが睾丸重量減少を防ぎえないのはそれらの薬剤の睾丸における分布濃度が少なすぎる為と考える方が妥当であろう。

Kohn 等<sup>10)</sup>は被照射睾丸重量の減少は2つの構成要素における重量減少からなつており、1つは低線量の照射でも急激な重量減少を示す A-units (Kohn 等は精祖細胞ではないかという) と高線量照射でも緩徐な重量減少しか示さない B-units の減少の和であるといつており、この A,B-units の線量効果関係式を算出している。

我々もこの A, B-units の線量—効果関係式を算出しようと努めたが、以下述べるような理由から低線量域と高線量域における線量—効果関係式を算出するにとどまつた。

この実験の結果 (Table 1) に基づいた低線量域と高線量域における線量—睾丸重量関係式を次に示す。

低線量域 (40~ 225rad) における線量—睾丸重量関係式 (この線量域においては睾丸重量の対数と線量の対数間に直線関係を想定した)。

X線照射群

$$\log W = 2.6830 - 0.24706 \log D \pm 0.0182$$

X線照射+A E T処置群

$$\log W = 2.7547 - 0.28138 \log D \pm 0.0185$$

γ線照射群

$$\log W = 2.6889 - 0.23559 \log D \pm 0.0362$$

γ線照射+A E T処置群

$$\log W = 2.7582 - 0.27210 \log D \pm 0.0386$$

高線量域 (225rads 以上) における線量—睾丸重量関係式 (この線量域においては睾丸重量の対数と線量間に直線関係を想定した)。

X線照射群

$$\log W = 2.1792 - 5.2248 \times 10^{-4} D \pm 0.0152$$

X線照射+A E T処置群

$$\log W = 2.0855 - 3.3735 \times 10^{-4} D \pm 0.0085$$

γ線照射群

$$\log W = 2.1411 - 3.8709 \times 10^{-4} D \pm 0.0348$$

γ線照射+A E T処置群

$$\log W = 2.1395 - 3.1870 \times 10^{-4} D \pm 0.0280$$

但し、Wは推定睾丸重量 (mg)、Dは吸収線量 (rads) である。

Kohn 等はこの高線量域の関係式の線量 0 の場合の重量を正常非照射睾丸の B-units の重量であると、対照睾丸重量からこの B-units の重量を差し引いたものを正常睾丸の A-units の重量であるとしている。従がつてこの方式に従う方が、

すなわち対照睾丸の重量を半分にする線量の比の逆数でもつて等効果比 (生物学的効果比率) を算出するよりも A, B-units の推定重量を半減させる線量の比の逆数で等効果比を求める方が生物学的に秀れた考えということになる。

しかし前出の関係式における B-units の推定重量には相当な誤差を伴っており、従がつて A-units の推定重量にはより大きい誤差を含むことになる。この誤差の原因の1つは CF#1 ハツカネズミに由来するものであろうが、他にも次のような問題が考えられる。すなわち、睾丸は常に複雑な Spermatogenesis を行なっており発育段階のさまざまな生殖細胞が混在している臓器である。そしてそれ等生殖細胞の放射線感受性も又その発育段階が異なれば著しく異なっているとされている<sup>9)11)12)</sup>。従がつて睾丸の重量減少をわずか2つの Component に分けるのみでよいのかという問題や、高線量照射域の線量—効果関係式を線量 0 にまで外そうして得られる値に意味をもたせる事の可否の問題、例えば低線量域でも B-units の障害からの回復を考えなくてもよいのかなどという問題がある。その上、この実験では放射線防護剤の使用による問題の複雑化、すなわちさまざまな発育段階の生殖細胞における防護剤の修飾程度が同じか否かの問題もおこってくる事になる。

それでこの実験においては Kohn 等のいう A, B-units に分けて検討する事を行なわないで単純な線量—効果関係式を算出し生物学的効果比率を求めたわけである。

睾丸重量の減少を指標にして高エネルギーの電磁放射線の生物学的効果比率を求めたという文献は少ない。睾丸重量を A, B-units の2つの Component に分ける事を提唱した Kohn 等<sup>13)</sup>は 250 kVcp の X線を基準放射線として 1,000 kVp X線の生物学的効果比率を求めている。これによると A-units では 0.79~0.89、B-units では 0.74~0.96 という値を出している。しかしその算出法は線量—睾丸重量減少関係式における線量の比例常数の比でもつて生物学的効果比率としている。この事は睾丸重量をわずか2つの Component に分

けて分析する事の不正確性を自から認めたものではないであろうか。

Storer 等<sup>14)</sup>は Ra  $\gamma$  線を基準線として 250kV X線及び  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  線の比較を行なっている。このデータで 250kV X線を基準線に換算すると、Ra  $\gamma$  線では0.86,  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  線では0.77という値が得られる。この値は概略我々の得た値と一致する。

#### 結論

CF#1 雄性ハツカネズミの睪丸重量を指標にして、200kV X線と  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$  線間の生物学的効果比率及びそれに A E T が影響するか否かを検討した。

A E T は X線又は  $\gamma$  線による睪丸重量の減少を修飾しえず、従がつて X線と  $\gamma$  線間の生物学的効果比率にも影響しない。

睪丸重量の減少を指標にした X線と  $\gamma$  線間の等線量比は概ね 0.9, 等効果比は 0.8 という値となつた。

#### 謝 辞

本論文の御校閲を賜わり且つ終始御指導御鞭撻いただいた恩師入江英雄教授及び吉永春馬教授に衷心より感謝の念をささげます。

又、A E T を製造して下さつた本学薬学部小嶋教授に感謝致します。

(本実験は文部省科学研究費の援助によるものである事を記し、感謝致します。)

#### 文 献

- 1) D.G. Doherty, et al.: Chemical protection against ionizing radiation, Radiation Research 7, 13—21 (1957).
- 2) S. Okamura, et al.: The influence of S-2-Aminoethylisothiuronium Br-HBr on the equal effect ratio between 200 kVp X-rays and  $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ -rays. Nipp. Act. Radiol. 26, 31—38 (1967).
- 3) D.G. Oldfield, et al.: Chemical protection

against 440 MeV protons in mice pretreated with Mercaptoethylamine or p-Aminopropiophenone. Radiation Research 26, 12—24 (1965).

- 4) 岡村重昭他：放射線防護剤の作用曲線と補正投与時間の提唱。日医放会誌。21, 773—779 (1961).
- 5) H. Yoshinaga, et al.: On the quality of X-ray used in the radiological studies. Proc. Hiroshima Univ. RINMB No 2, p. 11 (1961).
- 6) 竹下健児他：硫酸鉄線量計による高エネルギー放射線の吸収線量測定。日医放会誌。23, 288—292 (1963).
- 7) RBE Committee: Report of the Committee to the Internal Commissions on Radiological Protection and on Radiological Units and Measurements. Health Physics 9, 357—384 (1963).
- 8) 岡村重昭他：睪丸重量を指標にした 2-Mercaptoethylguanidine  $1/2 \text{H}_2\text{SO}_4$  の放射線防護効果。日医放会誌 投稿中。
- 9) E.F. Oakberg: Gamma-ray sensitivity of spermatogonia of the mouse. J. Exp. Zool. 134, 343—356 (1957).
- 10) H.I. Kohn, et al.: Testes weight loss as a quantitative measure of X-ray injury in the mouse, hamster and rat. Brit. J. Radiol. 27, 586—591 (1954).
- 11) J.F. Spalding, et al.: Effect of rapid massive doses of gamma-rays on the testes and germ cells of the rat. Radiation Research 7, 65—70 (1957).
- 12) E.F. Oakberg, et al.: X-ray sensitivity of primary spermatocytes of the mouse. Int. J. Rad. Biol. 2, 196—209 (1960).
- 13) H.I. Kohn, et al.: Relative biological efficiency of 1.000 kVp and 250 kVcp X-rays. IV. Determinations based on the dose-response curve for testicular weight in the mouse. Radiation Research 5, 700—709 (1956).
- 14) J.B. Storer, et al.: The relative biological effectiveness of various ionizing radiations in mammalian systems. Radiation Research 6, 188—288 (1957).