

Title	放射線に依る皮膚障害の化学的防禦に関する實驗的研究主としてSH物質による防護に就て
Author(s)	村山, 陽一郎
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1957, 17(4), p. 326-338
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/18712
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

放射線に依る皮膚障害の化學的防禦に關する實驗的研究

主として SH 物質による防護に就て

昭和醫科大學放射線醫學教室(主任 氣駕正巳教授)

村山陽一郎

(昭和31年12月11日受付)

目次

- I 緒言
 II 實驗方法
 III 實驗結果並びに考察
 1) 放射線照射に依る各種溶液の皮膚滲透度の變化に關する實驗の結果
 2) 考察
 3) 皮膚防護實驗の結果
 (i) 對照例
 (ii) チステイン水溶液に依る防護實驗の結果
 (iii) グリセリンの影響に關する實驗結果
 (iv) チステイングリセリン溶液による防護實驗の結果
 (v) チステアミングリセリン溶液による防護實驗の結果
 4) 考察
 IV 總括
 V 結論
 VI 文獻

I 緒言

放射線の生物作用機構研究に就ては Risse¹⁾²⁾ Fricke³⁾ Weiss⁴⁾ Dale⁵⁾⁶⁾ に依つて始められ Barron^{7)~11)} Patt¹²⁾¹³⁾ Bacq¹⁴⁾¹⁵⁾ 其他に依つて發展せしめられた間接的化學的作用機構, Competitive Protection等の解明に至つて従来の低迷を抜けて少くとも放射線により生細胞に惹き起される諸變化の中, 初期の過程は明らかにされこゝから現在の諸方面への幾多の研究へ發展している。

著者は當教室に於て安藤等と共に放射線生物作用機構の研究を主として化學的防禦の面から行つて來ているが, かゝる方向は他面實利的でもあるし興味深い。即ち我々の究極的目標はその成果を

常に臨床に結びつける事にあると信ずるものであるが, その意味に於ては利用し易い成果を擧げ得る方向と言えよう。

さて此の放射線障害の化學的防禦の機構に關しては Latarjet, Gray¹⁶⁾¹⁷⁾ 又安藤¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾等に依れば, 之を防護(Protection)及び回復に別けて考えるべきであるが防護には先の Patt¹²⁾¹³⁾ Hollender²¹⁾ Bacq¹⁴⁾¹⁵⁾等のSH物質, 小池²²⁾の焦性ブドー酸等の爭奪防護劑(Competitive Protector)とされるものを始めとして Bacq²³⁾ Bonet Maury²⁴⁾他 KCN, Azide 安藤²⁵⁾の廣い酵素阻害劑 Simmons 他²⁶⁾ 安藤他¹⁸⁾ 其他 Vitamin, Coenzyme factor; Ellinger²⁷⁾ Porter²⁸⁾の副腎皮質ホルモン等々の他, 近來 Cole²⁹⁾ 他などの脾ホモチネート等數々が報告されている。

之等の諸物質の中, 特にSH物質に就ては其の防護効果が他に優れている事と放射線の間接作用を Compete する機構への興味とから出發しての研究は多方面にわたつてゐるが, 著者は其の効果を放射線に依る皮膚障害の防禦に應用する事を意圖して本研究を行なつたものであるが, 他方皮膚に就てみる時その代謝の酵素學的研究は完成されて居らず全貌を理解し得ないが Barron¹¹⁾ 戸部³⁰⁾の他の組織又は臓器に就て言ふ如くSH物質が多くの代謝のコントローラーとして働いてゐると考えられ又毛の中には多量のチスチンを含み³¹⁾ その代謝にSHが必要とされる事, チロチナーゼ系の酵素作用がSH物質量により規正される事³²⁾ ³³⁾があり, 紅斑とチロチナーゼ系の機能亢進とは密接に關係している事が知られて居り³²⁾³³⁾更にS

H物質は抗皮膚炎性を有する報告もあり³⁴⁾之等の事実がSH剤を放射線の皮膚障害の防護剤として適当なものの一つであろうとして用いたものである。

此處に翻つて悪性腫瘍の治療に關して省みる時、放射線が其の最大の武器である事は今も變らない、然しこの放射線療法に關しても種々の制限因子が存在してその故に残念乍ら不十分な投與量で終つてしまう事が多かつた。

その最大の障壁の一つに皮膚障害があり之を避けようとして物理的に色々な照射方法が考えられ³⁵⁾³⁶⁾³⁷⁾病巣線量の増大が計られて来たが、体外からの如何なる照射方法に於ても應用し得る化學的な簡単な局所皮膚障害の防護法は未だなく著者は之を得ようとして研究し見るべき効果を得た。

勿論過去に於ても局所皮膚障害を化學的に防禦しようとする試みはあつた³⁸⁾³⁹⁾⁴⁰⁾。然し此處で忘れてはいない事はそれ等の投與方法と腫瘍細胞の側に及ぼすそれらの防禦物質の影響である。即ちStaub⁴¹⁾等に依ればチステイン等は癌細胞をも防禦する恐れがある。

此の故に著者はSH剤を局所皮膚に塗布する方法をとりその溶媒に就て検討すると共に範を山本⁴²⁾にとり實際に近い分割照射に防護實驗を家兎に就て幾つかの知見を得たので之を此處に報告する次第である。

II 實驗方法

A) 實驗材料 後記する兩實驗共体重3kg前後の白色雄性家兎を使用した。防護實驗には2~4羽づゝを使用した。

被檢部の前處置として片側脊部(腰部寄り)にクーパー剪力を用いて傷を作らぬ様充分注意して短く剪毛し局所が無傷である事を確めて實驗に供した。剪毛した面積は約6×6cm²で兎は固定台に固定し常に定位だけ照射する如く努めた。

B) 照射條件 管電壓60KV 管電流3MA 濾過板Al 0.5mm 皮膚焦點距離12cm 線量毎分68r一回300r 連日照射、照射野5×5cm² 尚照射は午前中一定時に行つた。

C) 觀察方法

(a) 肉眼的觀察、皮膚障害出現として照射中止する目標は總て濕潤糜爛を以つてした。即ち毎日照射前に皮膚變化を注意深く觀察し、照射中に起る紅斑(初期紅斑及び主紅斑)乾性鱗屑性變化、皮膚肥厚を経、濕潤糜爛が照射野中心部に現れる時期を以つて照射を中止した。然し以後は糜爛の治癒(表皮再生)發毛等の回復を長期にわたつて觀察した。

(b) 組織學的觀察、對照例に於ては照射開始後10日目、20日目、30日目、防護劑使用例に就ては30日目及び糜爛發生し照射中止した時期に皮膚組織の一部を切除し組織標本を作成した。その際皮膚表面に血液の附着せざる様注意し切片はホルマリン固定、ヘマトキシリンエオチン染色及びワンギーソン染色を行つた。組織學的觀察は表皮の胚芽細胞、毛包、毛球部細胞、毛細血管及び血管の變化に就て之を觀察した。

(c) 皮膚滲透に關する實驗はメチレンブルー法及び墨汁法を行つたが前者では正常並びに照射後25日目、後者では正常並びに照射後15日目及び30日目の皮膚に各々實驗を行い、皮膚切除凍結切片無染色並びにフォルマリン固定ヘマトキシリン單染色を行つて各試藥の透過度を顯微鏡的に検討した。

(d) 使用せる藥劑溶媒並びに使用法

(1) 皮膚浸透に關する實驗

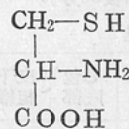
a) メチレンブルー法(最終濃度1%)

b) 墨汁法(最終濃度製圖用墨汁10%)

以上二者共水溶液、90%グリセリン液、及び1%Tween 溶液を作成實驗前30分又は30分間塗布して置いた。

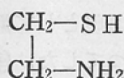
(2) 防護實驗

a) チステイン(Cysteine)



最終濃度10⁻³M水溶液並びに10⁻³M及び10⁻⁴Mグリセリン溶液

b) チステアミン (Cysteamine)

最終濃度 10^{-4}M グリセリン溶液グリセリン溶液にする爲に10倍濃度の水溶液を作り之をグリセリンで $1/10$ に稀釋した。

尚之等は非常に酸化され易い事を恐れて毎朝實驗前製作して用ひた。方法は照射前20分及び直前に局所皮膚に充分に塗布するのみである。

III 實驗結果並びに考察

1) 放射線照射に依る各種溶液の皮膚滲透度の變化に関する實驗の結果

防護剤を経皮投與する方法を取つたのでその滲透度の第一の問題となる。又放射線により肉眼的にも組織學的にも變化して行く皮膚では正常とは滲透度が異ると考えられるが之に関する報告は全くない。故に水溶液、グリセリン溶液、Tween液を撰びメチレンブルー法及び墨汁法を以つて検討した。

皮膚透過性試験 1%メチレンブルー法
(塗布後30分)

第1表 正常皮膚所見

	表皮 (胚芽 細胞)	毛包 上部	毛包 底部	皮下 組織
1% Tween 水溶液	++	++	++	±
グリセリン	++	+	-	-
水	+	-	-	-

第2表 20日目(總計6,000r照射皮膚)

	表皮 (胚芽 細胞)	毛包 上部	毛包 底部	皮下 組織
1% Tween 水溶液	++	++	++	±
グリセリン	++	+	-	-
水	++	+	-	-

皮膚透過性試験 墨汁法(塗布後30分)

第3表 正常皮膚所見

	表皮 (角化 層)	毛包 上部	毛包 底部	皮下 組織
1% Tween 水溶液	++	+	-	-
グリセリン	++	±	-	-
水	-	-	-	-

第4表 15日目(總計4,500r照射時)

	表皮 (角化 層)	毛包 上部	毛包 底部	皮下 組織
1% Tween 水溶液	++	+	-	-
グリセリン	++	+	-	-
水	+	±	-	-

第5表 30日目(總計9,000r照射時)

	毛包上部	皮下組織 (表層)
グリセリン	+	±
水	+	±

結果は第1~5表並びに寫眞1~8に示す如くである。

即ち正常皮膚に於てはメチレンブルー法に於て Tween 液が最も早く且最も強く滲透し、グリセリンは毛包上部迄入り水溶液では僅かに表皮胚芽細胞に至るのみであつた。(寫眞1~3) 照射後20日目主紅斑出現時に於ては Tween 液グリセリン溶液は勿論水溶液も毛包上部迄入つて行き得る。(寫眞4~6)

墨汁法ではその粒子が巨大なる爲深部に滲透する像は得られないが正常皮膚では Tween 液及びグリセリン溶液では毛包上部に迄僅かに入り込んでいるが水溶液の場合は角化層の上に止まる(寫眞7~8) 然るに照射後15日目即ち主紅斑出現の初期に於ては水溶液すらも角化層に浸透し得且毛包上部に極めて僅か侵入する像が認められる。即ち水溶液でも主紅斑の現れ始める時期以後には透過可能である事を知つた。

30日目墨汁法試験の結果は之が糜爛の時期で表皮欠損がある爲皮下組織まで水溶液でも到達している。

2) 考察

皮膚からの滲透に關してはその経路は經表皮、毛嚢より、脂腺、汗腺の三つがあると言われていたが野北⁴³⁾は角化層表面の剝離層に入ると共に毛嚢内底部迄浸入し毛嚢壁及び脂腺を経て真皮内に入り周圍真皮内に擴がると共に上向して表皮内に入ると述べ、各種基劑の滲透の強きは Tween の如き乳化劑、アルコール水溶液の順と言つているが、小堀⁴⁴⁾は毛嚢内には脂肪、リポイドが充満

していてこゝには水溶液は滲透し難いと述べている。著者の実験結果でも水溶液が正常皮膚では殆ど入らないが照射第15日目又は20日目では明らかに滲透している。この事は放射線により障害された皮膚では水ですら経表皮性の滲透をし得る事が知られると共に防護実験の際、防護剤が第1日目から必要なか又相當照射して或る程度障害が出てから多く投與しても有効なのかに関連して重要な事である。

Tween 液の滲透は著しく強いがその余り早く滲透する事から、どんどん血中に入っていく事が考えられるので防禦実験には之を使用しなかつた。しかし望月⁴⁵⁾の研究によれば之を使用しても酵母細胞では増感的効果を示すにも拘らず皮膚障害を早めないと言う。

グリセリンに就ては水より透過性が高いと言うが⁴⁶⁾、著者の実験結果でも同様であつた。

結局著者は水溶液及びグリセリン溶液を使用して胚芽細胞、毛包上部同深部及び毛球部等に防護剤を與え得ると考えて以下の実験には之を使用したものである。

3) 皮膚防護実験の結果

(i) 對照例

全く無處置のもの3例であるが、糜爛出現は25~28日目第6表、寫眞9~12に示す如く其肉眼的並びに組織學的變化は山本の報告⁴²⁾と全く同様の結果を得た。以下やゝ詳しく述べると。

A 肉眼的所見

紅斑、初期紅斑は5~7日目頃より照射野の中心部より點狀又は線狀に數個あらわれた。

之はガラス板で壓迫すると消褪した。日を追つて次第に照射野全体に生ずるが12~15日目頃に次第に皮膚面が貧血様になつて褪色する。次に15~20日目頃から同様の現われ方で壓迫しても消褪しない主紅斑が生じて来る。

之は照射終了後も1カ月間存続する。

乾性鱗屑變化、12~15日目頃から貧血狀の皮膚は光澤を失ひ鱗屑を生じ次第に大きいものとなる。

皮膚肥厚、15日目頃から健康皮膚に比して厚さ

第6表 肉眼的所見 對照例
(30日總計 9,000r照射)

	紅 斑		乾性鱗屑性變化	皮膚肥厚	濕潤糜爛
	初 期	主			
山本報告 10羽平均	7.1~13.4	17~	12.2	14.1~	26
No. 3	7~15 (+)	17~ (H)	13~ (+)	15~ (+)	27 (+)
No. 7	5~12 (+)	15~ (+)	12~ (+)	15~ (+)	25 (+)
No. 8	5~15 (+)	15~ (H)	13~ (+)	15~ (+)	26 (H)
平 均	6.3~13.9	16~	12.6~	14.8~	26

平均糜爛量 7,800r

(+) 輕度 (H) 中等度 (H) 高度

數字は照射開始日より發現した日の日數. 程度は各々最高と思われた時期に於けるもの。

を増す様になつた。

濕潤糜爛25~27日目頃から照射野の一部に龜裂を生じ滲出液の排出を見、鱗屑と共に痂皮形成を見、下面に糜爛を認める。

回復状態、30日照射終了して後は糜爛は余り大きくはならないが痂皮は次第に厚くなり照射中止後8カ月でもその下面は糜爛狀で表皮の形式を見ず、又照射20日目頃から鱗屑の脱落と共に、脱毛し、照射中止後8カ月でも發毛を見ない。

其他 一般状態に就ては体重の増減は照射前後で殆ど變らない、尚照射開始後3~5日目頃の一部家兎に下痢症状を見たが自然に放置して4~5日で治癒した。

B 組織所見

(a) 正常家兎皮膚所見 (寫眞9)

家兎の皮膚は組織的に以下述べる如く人間とは非常に差異のあるものである。

表皮 角質層と一般に2~3層の細胞層よりなる胚芽層とを區別し得るに過ぎない。

部分的に痕跡程度の顆粒層の認められる事もある。

毛包、毛包は真皮の比較的表面層にあり、原毛を包む稍々大きな毛包と、その周圍に偽毛を包む小さな毛包とがある。毛球部は膨大して内に毛乳頭を包み込む再生時の形を失ひ、細胞核が密に配列し

た小集團となつている。剪毛した後の被毛再生時には毛包は増殖延長し毛球部も大となり分裂像を呈する細胞の集團となり内に毛乳頭を包み込む。

血管 真皮表層には毛細血管があり、真皮深部に稍々太い毛細血管又は小血管が存在する。

(b) 10日目組織所見(寫眞10)

之の時期は初期紅斑の出現している時期で總計3,000r 照射終了時期である。

表皮 角質層と2~3層の胚芽層はほぼ正常像であるが、多少扁平となり胚芽層細胞の肥大膨化が所々に見られる。

毛包 毛包はこの時期に於ては再生期の所見を呈し深層迄達している。毛包細胞はほぼ正常像を呈している。

血管 真皮表層の毛細血管は稍々擴張像を呈しているが組織内出血は見られない。深層の血管は異常が無い。

(c) 20日目組織所見(寫眞11)

之の時期は主紅斑が出現して2~3日目であり總計6,000r 照射終了時期である。

表層 角質層は増加し胚芽層は一層となるが處により著明に増大し細胞の肥大、空包形成、細胞核の膨化、不整配列を見る。増殖の像を呈する處を見る事あり。

毛包 毛包は静止期の状態を呈し、毛球部は比較的表層にあり毛包細胞に原形の破壊されているのを見る。

血管 表皮下の毛細血管は著明に擴張し、處に依り多少組織内出血を見る。毛細血管の管壁の肥厚も見られるが真皮深部の小血管は正常に認められる。

(d) 30日目組織所見(寫眞12)

26日目頃より中心部に出現した濕潤糜爛は30日目では照射野の約1/2大に至り總計9,000r 照射終了時期の所見である。

表皮 大部分な高度に荒廢し胚芽層は全く消失している。

毛包、大部分は消失し毛包の形態を保っているのは僅かになる。真皮内の浸潤細胞の間に根鞘細胞が異常な集團となつて不整に散在している。又

異常な細胞分裂像も見られる。

然し毛球部附近では表層に比しては障害は軽度で、稍尋常に近い毛球部細胞の小集團が疎に残存するのが認められる處もある。

血管 表皮下の毛細血管は全く擴張し一部は表面に開放し出血の状態を呈し、又組織内出血も見られる。毛細血管壁は肥厚し、真皮深部の血管壁の肥大、血管壁細胞の膨化したものも見られ、血管は血液が充満し、血栓の状態を呈している。

(ii) チステイン $10^{-3}M$ 水溶液使用例(第7表)

先の滲透性に關する検討の結果から水溶液も放射線照射開始後ある程度期間からは容易に滲透し得る事を知り、先にも觸れた如く照射開始後何時からして効果あるかの問題をも含めて實驗を行つた結果第7表に見られる如く、紅斑、乾性鱗屑性變化、皮膚肥厚、濕潤糜爛、共に殆ど對照例との差は認められなかつた。

第7表 チステイン $10^{-3}M$ 水溶液使用例
(總計9,000r 照射)

	紅 斑		乾性鱗屑 性變化	皮膚肥厚	濕潤糜爛
	初 期	主			
No. 11	7~14 (++)	17~ (++)	15~ (++)	15~ (++)	27 (++)
No. 12	6~12 (++)	15~ (++)	13~ (++)	15~ (++)	27 (++)
平均	6.5~13	16~	14~	15~	27

平均糜爛量 8,100r

(iii) グリセリンの影響に關する實驗結果
(第8表)

家兎皮膚に照射前にグリセリンのみを塗布して

第8表 グリセリン液のみ照射前塗布例

	紅 斑		乾性鱗屑 性變化	皮膚肥厚	濕潤糜爛
	初 期	主			
No. 9	7~13 (++)	20~ (++)	13~ (+)	15~ (++)	28 (++)
No. 10	7~12 (++)	18~ (++)	15~ (+)	18~ (++)	27 (++)
平均	7~12.5	19~	14~	16.5~	27.5

平均糜爛量 8,250

影響の有無を検討した結果第8表に見る如く、乾性鱗屑性変化の出現が軽度であつた以外、紅斑、皮膚肥厚、濕潤糜爛共に對照例との差は認められなかつた。

(iv) チステイングリセリン溶液による防護実験の結果

上記諸実験の結果グリセリン溶液で実験を行ったものであるが濃度は $10^{-3}M$ 、 $10^{-4}M$ を使用してみた。

(a) チステイン $10^{-3}M$ グリセリン溶液使用例平均31日目で濕潤糜爛を生じ、9,300r 照射が可能であつた。

A. 肉眼的所見(第9表)

紅斑 初期紅斑、7日目より出現し14~15日目に消褪した。點状又は斑状で對照例とほぼ同程度である。

第9表 チステイン $10^{-3}M$ グリセリン溶液使用例

	紅 斑		乾性鱗屑性変化	皮膚肥厚	濕潤糜爛
	初 期	主			
No. 13	7~15 (+)	23~ (+)	27 (±)	27 (+)	29 (+)
No. 14	7~14 (+)	25~ (+)	27 (±)	27 (±)	32 (+)
No. 15	9~16 (+)	25~ (+)	27 (±)	27 (±)	32 (+)
平均	7.7~15	24.3	27 (±)	27 (±)	31

平均糜爛量 9,300r

主紅斑 23~25日目より始まり次第に全照射野に擴がつたが色調は余り高度でない。

乾性鱗屑性変化、27日目頃より生ずるが殆んど著明ではない。

皮膚肥厚 15日目頃より多少厚く感ぜられるが對照例に比して軽度である。

濕潤糜爛29~32日目に照射野の中央部に濕潤糜爛を生じ、滲出液の排出と共に痂皮形成を見るが角化が著明でない爲に比較的薄い痂皮を作る。

回復 濕潤糜爛面は照射終了後約1カ月に紅斑及び濕潤糜爛の所見は無くなり厚い痂皮を被る様になる。2カ月後には痂皮がとれて光澤のある上皮が生じて来た。發毛は8カ月後に於ても見ない。

B組織所見(寫眞13)

30日目總計 9,000r 照射終了時期で濕潤糜爛が生じる寸前の時期である。

表皮 大部分は荒廢し胚芽細胞は薄い一層をなしており、處により胚芽層の損失が見られる。胚芽細胞は不整列又は扁平となつているものが多い。

毛包 大部分は消失し残存しても毛包の形態を失つている。然し對照例 9,000r 照射組織所見より残存毛包は多い、真皮深部には毛球部の残存が認められる。

血管 表皮下の毛細血管は高度に擴張しているが胚芽層の存在する爲に皮膚表面への出血は出来ず表皮下に著明な組織内出血を見る。

又毛細血管壁の肥厚も對照に比して軽度であり真皮内の小血管壁細胞の變形、肥大等は見られなかつた。

(b) チステイン $10^{-4}M$ グリセリン溶液使用例結果 $10^{-3}M$ の平均糜爛量 9,300r に比して、11,300r の照射が可能で優れた防護効果を得た。

A 肉眼的所見(第10表)

紅斑、初期紅斑、13~18日目に生じ大体に於て軽度である。1例に於て7日目より9日目にわたり淡色點状紅斑を見た、次で再び、壓迫しても褪色する紅斑を生じた。之は全例19例中1例に見られた。

第10表 チステイン $10^{-4}M$ グリセリン溶液使用例

	紅 斑		乾性鱗屑性変化	皮膚肥厚	濕潤糜爛
	初 期	主			
No. 23	15~ (+)	27 (+)	(±)	(±)	30日目に て中止以 後濕潤糜 爛を生ぜ ず
No. 25	15~22 (+)	25 (+)	(±)	(-)	
No. 29	7~9 18~(+)	27 (+)	(±)	(±)	37 (+)
No. 30	13~ (+)	27 (+)	(±)	(±)	38 (+)
No. 31	10~ (±)	25 (+)	(±)	(±)	38 (+)
平均	14.2~	26.2	(±)	(±)	37.7

平均糜爛量 11,300r

主紅斑5例中3例に於て20日目頃より多少皮膚面が貧血様相を呈し、紅斑も淡くなるが再び色調も濃くなり瀰慢性となり25日目～27日目より主紅斑に移行した。

乾性鱗屑性變化，25～29日目より軽度に認められる様になる。

皮膚肥厚，全例に於いて多少健康皮膚に比して厚い様に感ぜられる。

濕潤糜爛30日連続照射では全例に見られなかつた。その後繼續して照射した例では35～38日目まで濕潤糜爛を認めた。

回復 35日目以後に於て濕潤糜爛を生じた皮膚面は照射後約2カ月で痂皮がとれて光澤ある上皮形成を見た。発毛は8カ月後に於ても見られない。

B 組織所見 (寫眞14)

未だ濕潤糜爛生ぜず，主紅斑の時期である。

總計 9,000r 照射終了時所見である。

表皮 胚芽層は全般にわたつて一層に存在する。

胚芽細胞は不整，變形はあるが欠損している部分は認められない。又角化層も存在する。

毛包 大部分に於て正常状態が失われているが原形に近い毛包も多く見られ，根鞘細胞も余り變化はなく存在する。特に毛根部に於ける，毛球部細胞は静止期に於ける状態に近い。

血管 表皮下の毛細血管はやはり高度に擴張している。組織内出血像は見られる。然し毛細血管壁の著明な肥厚，膨化は認められない。真皮内の小血管は正常像を呈している。

V) テステイナミン 10^{-4} Mグリセリン溶液使用例

テストインに於る結果からみて 10^{-4} Mが適當と考え之を使用して實驗した。

A 肉眼的所見 (第11表)

紅斑，初期紅斑15～17日目より點狀又は線狀に生じ，21～23日目に消褪した。比較的軽度である。

1例に於て主紅斑に移行した。

主紅斑28～35日目より發現して次第に瀰慢性になるが余り著明ではない。

乾性鱗屑性變化，28～35日目頃より發現するが

第11表 テステイナミン 10^{-4} Mグリセリン溶液使用例

	紅 斑		乾性鱗屑性變化	皮膚肥厚	濕潤糜爛
	初 期	主			
No. 32	15～21 (+)	28～ (+)	(±)	(±)	30日で中止以後濕潤糜爛生ぜず
No. 33	17～23 (+)	35～ (+)	(±)	(±)	58 (++)
No. 34	15～ (+)	30～ (+)	(±)	(±)	60 (+)
No. 35	17～27 (+)	33 (+)	(±)	(±)	58 (+)
平均	16～	31.5	(±)	(±)	58.7

平均糜爛量 17,600r

余り著明ではない。

皮膚肥厚，40日目以後に於て多少健康皮膚より厚く感ぜられる程度である。

濕潤糜爛 30日連続照射例では全例に全く認められず，繼續して照射した場合に於て，2例では58日目1例では60日目に於て濕潤糜爛を生じた。

勿論30日照射中止例ではその後濕潤糜爛は生じない。

回復 濕潤糜爛を生じた後もその面は痂皮を生じたが約2カ月後には痂皮脱落し，光澤ある上皮形成を見たが3例中2例は照射中止後3カ月で衰弱し死亡した。他1例は照射後10カ月になるが尚健在である。

B 組織所見，全く濕潤糜爛を見ず主紅斑の，初期に於ける時期の所見である (寫眞15)

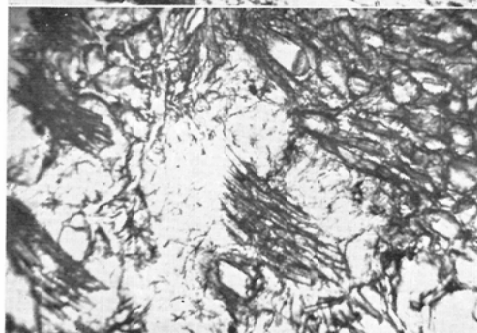
表皮 角質層を併う胚芽層は一層となり全般に亘り存在している。胚芽細胞の不整，膨化は處により見られるが，欠損している處は全くない。

毛包 毛包の消失は見られずほぼ静止期に於ける正常像を呈している。特に表皮に近い根鞘細胞の肥大，膨化は認められる。毛根に於ける毛球部細胞は正常像を呈している。

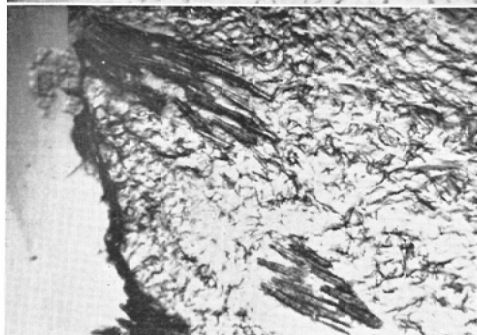
血管 表皮下の毛細血管は擴張しており，多少の毛細血管壁の肥厚も見られるが，組織内出血の像は無い，真皮深部の小血管の變化も認められない。

58日目，中心部に濕潤糜爛を生じ始めた時期で總計17,400r 照射後所見である (寫眞16)

寫眞1 メチレンブルー法
Tween 水溶液
正常皮膚



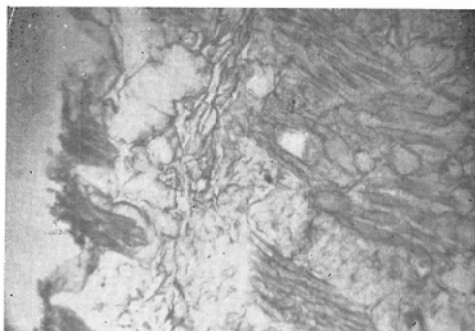
寫眞2 メチレンブルー法
グリセリン
正常皮膚



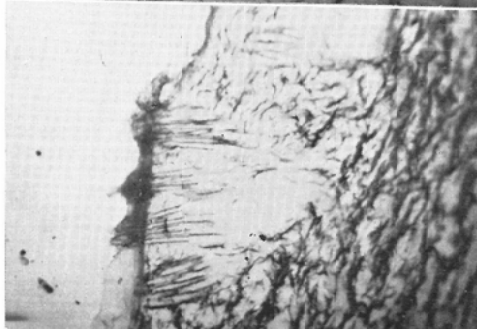
寫眞3 メチレンブルー法
水
正常皮膚



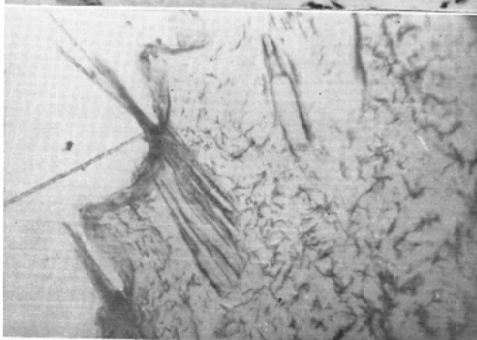
寫眞4 メチレンブルー法
Tween 水溶液
15日目



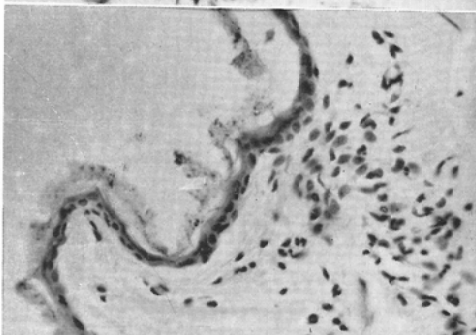
寫眞5 メチレンブルー法
グリセリン
15日目



寫眞6 メチレンブルー法
水
15日目



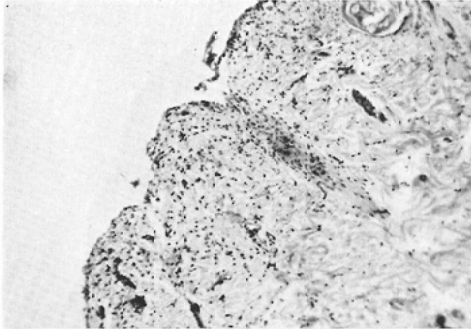
寫眞7 墨汁法
グリセリン
正常皮膚



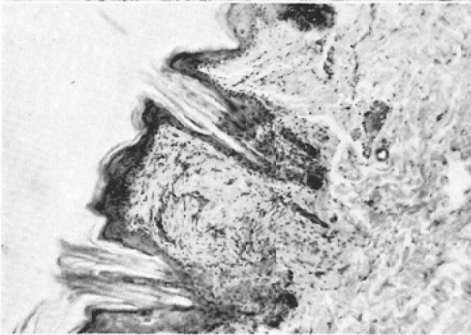
寫眞8 墨汁法
水
正常皮膚



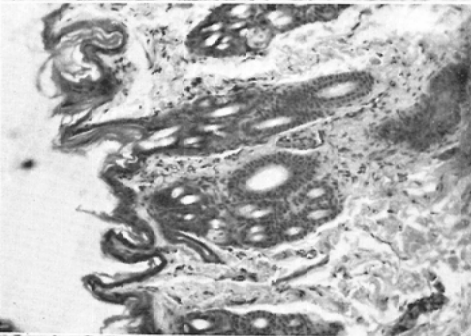
寫真12 30日目



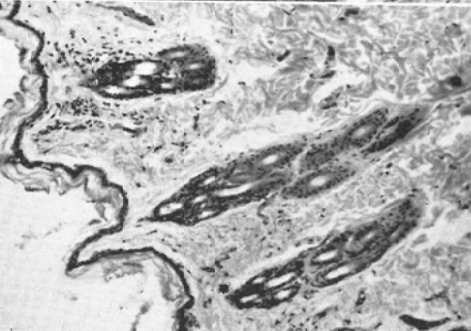
寫真11 20日目



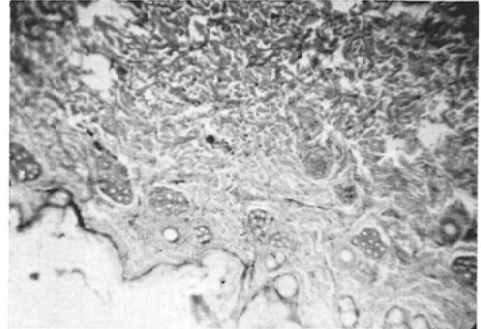
寫真10 10日目



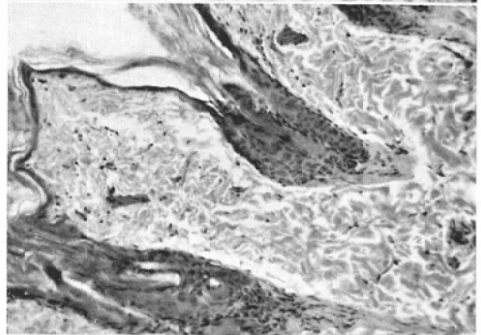
寫真9 正常皮膚



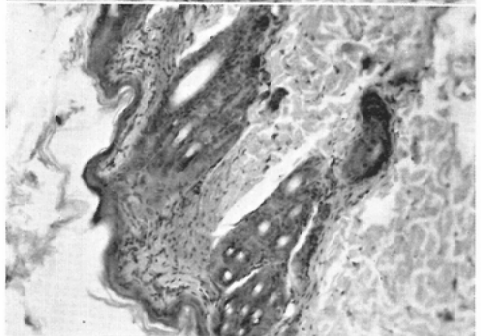
寫真16 Cy a 10⁻¹M 58日目



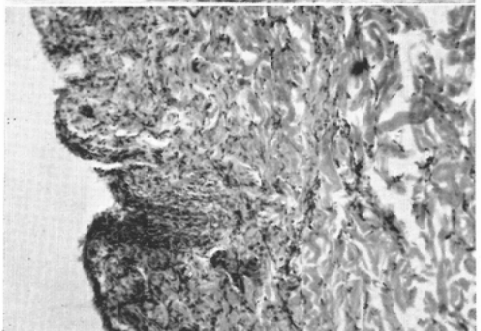
寫真15 Cy. a 10⁻¹M 30日目



寫真14 Cy 10⁻¹M 30日目



寫真13 Cy 10⁻³M 30日目



表皮 胚芽細胞は荒廢し處々に欠損を生じてをり存在する胚芽細胞も非常に扁平となり、處々に非常に薄い一層として存在する。角化層も處々に殘存する。

毛包 大部分は消失するが、存在する根鞘細胞は肥大、膨化等の變形を見る事が多い。

毛根部毛球細胞は尚相等の殘存を見る。

血管 表皮下の毛細血管は高度に擴張し組織内出血も認められ、又真皮深部の小血管も肥厚し血管壁細胞の肥大が見られる。

4) 考 察

X線に依る皮膚反應の實驗的研究に關しては、従来より多數の報告があり^{47)~50)}又組織學的研究も Rost⁵²⁾に始まり數多い⁵³⁾。我が國に於ても、小池⁵⁴⁾西浦⁵⁵⁾山村⁵⁶⁾等の報告があり、最近菅野⁵⁷⁾⁵⁸⁾が、家兎に就き詳細に報告している。之等の中 Klövekorn⁵¹⁾の如く人間に似た皮膚をもつ豚などを適當な研究對照であるとし、家兎では個体差が、多いとする人もあるが、著者は最も使い易い、且又山本⁴²⁾の研究に依ると糜爛を最終目標として分割照射に於て殆ど、個体差のない結果を得ている家兎を用いて春秋の三季2カ年にわたり、實驗を行つたがやはり照射對照など、山本と全く同様の結果を得た。

即ち 家兎の背部に $5 \times 5 \text{ cm}^2$ の照射野で上記條件に依り毎日 300r 照射する時は第6表の如く5乃至15日で初期紅斑之が一旦褪色して後15乃至17日で、濕潤糜爛を生ずるのが肉眼的變化であつた。

然るにチステイン 10^{-4} M で初期紅斑も10~18日に遅れて出現し、主紅斑は25~27日以後に現はれ、37~38日に至つて始めて照射の中心に小さな糜爛が発生する即ち、約11.300r の照射に耐え、 10^{-4} M チステアミンに至つては、初期紅斑15~27日の間に主紅斑は28~35日頃、糜爛は實に58~60日目に至り始めて出現する即ち、約18.000r と言う對照の約2倍強の大量照射に耐え紅斑から糜爛までの日數が著しく延びる防護効果を得た。

尚SH劑に依つて皮膚肥厚、鱗屑性變化も軽く又單に糜爛までの日數が延びるのみでない事は組

織學的に糜爛形成時對照に於ては、胚芽細胞層は全く消失しているが、防護劑塗布例では殊にチステアミン投與の58~60日のものでも扁平化した胚芽細胞も薄い一層となつて殘存する所見及び照射終了後回復の状態を観察するに對照では8カ月後に至るも表皮形成を見ないにも拘らず、SH劑投與例では2カ月後には糜爛が治癒し、表皮形成を見ている事を以つても知れよう。

30日即ち、9,000r に於ける組織學的所見に於て毛包は對照例に於ては殆ど消失し真皮内の根鞘細胞が異常な集團となつて散在しているが毛球部附近の障害は稍々軽い。 10^{-4} M チステイングリセリン溶液塗布例では大部分正常状態が失はれているが、原形に近い毛包も見られ、根鞘細胞も余り變化ない。

チステアミン投與例では毛包はほぼ静止期の状態を呈し、根鞘細胞は肥大、膨化が認められるが毛球部細胞は正常像である。

血管に就て、對照例では表皮下毛細血管は全く擴張し、一部は表面に開放し又組織内出血は非常に高度である。真皮深部の血管も壁肥厚細胞の膨化が見られ、非常に擴大され血腔を形成するものも見られる。SH劑投與例ではチステイン 10^{-3} M では殆ど差なく、 10^{-4} M 、チステアミン 10^{-4} M の順に變化は軽く、チステアミンでは組織内出血も殆どみられない状態であつた。

こゝで先の滲透度に關する實驗結果に於て既に放射線障害を或る程度まで受けた皮膚では、水溶液が入る事を知つたので 10^{-3} M と言う濃度のチステイン液を以つて防護實驗を行つたものであるが、無効であつた、この場合先にも觸れた様に最初から入る事を期待したのでは勿論なく途中からの防護劑投與が有効であるか、どうかを知る一方法としてあつた。この 10^{-3} M と言う濃度はグリセリン液でも余り効果の大きかつた濃度ではないが、水溶液の場合の入り方からみて適當と思つたものであるが、此の際或る程度の障害と言つても、胚芽細胞は薄い一層をなし存在するが膨化、變形がみられ、毛包は静止期の状態を呈し、毛細血管は著明に擴張し、處により多少組織内出血を認め

る段階で、かゝる所への滲透が効果無いと言うなら、之と同程度の變化は 10^{-4} Mチステイングリセリン投與例30日目の所見でもみられる。之から考えるとやはり濃度及び滲透量が問題となろう。

又吉澤⁵⁹⁾の臨床實驗に於ける深部治療開始後10日以後に防護劑塗布した無効例もあり、第1日からの防護でなければ成果を得ない事を知つた。

既に安藤と共に屢々使用藥劑の濃度が放射線障害の防禦に大きな問題である事を強調しているが¹⁸⁾⁶⁰⁾⁶¹⁾、局所皮膚防護に就ても、至適濃度でなければ、甚しきはB.A.L.の使用⁶²⁾山内⁶³⁾の研究に依るアドレノクロームでも増感効果を生んでいる事と共に検討さるべきであろう。著者の場合 10^{-4} Mが最も効果があつた。

(之に就てSlepyan³⁸⁾は、チステイン 0.125Mを使用して無効例を報告しているが、之も、450r一時照射に對して高濃度に過ぎたと言えよう。事實最近に至りCoffman⁶⁴⁾がラツテで約 $\frac{1}{3}$ Mのチステインを投與して6,000r一時照射で防護効果を認めている報告を知つたが此の場合その濃度と線量が良かったと考えられる。)

最後にSH物質の局所塗布に依りその適當な濃度と滲透度で見べき防護効果を擧げたが。

この 10^{-4} Mと言う量でも300rと言う線量に對してその化學的作用を考える時障害をCompeteして余りある量である。

従つてS-SとなつてCompeteした残余は生化學的な働きをすとも考えられるが、著者の實驗方法からして、照射中、照射後の吸收も多いと思はれ、防護と回復の両面に有効であつたものであろう。事實SH劑が回復には無効に等しいとしている従來の考え方を吉澤⁶⁴⁾は皮膚障害の回復に成功して見事覆返している。

しかし最大の作用機構は吉澤の回復効果⁵⁹⁾も著者の防護法に劣る事、安藤⁶⁵⁾のMercapto-purine, Devik⁶⁶⁾のd-Cysteineの防護効果等々から考えてCompetitionが大きな役割であると考えている。

IV 總括

上記の如く、悪性腫瘍の放射線治療に於て最大

の障壁の一つである皮膚障害を克服しようとして、實驗的研究を行い、先ず放射線障害に依り皮膚の滲透性が亢まる事を知り、次でSH劑での防護に成功した。この際照射開始時からSH劑を滲透せしめる事が必要であり、又その濃度に関しては 10^{-4} M、溶媒としてグリセリンが適當である事を知つた。

V 結論

1、皮膚面にSH劑塗布によるX線皮膚障害の防護に就て白色雄性家兎を用いて毎日300r分割照射による實驗を行ひ最終目標として濕潤糜爛の出現を撰んだ。

2、家兎皮膚の滲透度は水溶液では殆んどなくグリセリン、乳化劑(1%Tween水溶液)の順で強くなるが照射15~20日目主紅斑以後では水溶液でも相當の滲透を見た。

3、チステイン 10^{-3} M水溶液塗布では防護効果なく、照射開始時よりSH劑を滲透せしめる事が必要である。

4、 10^{-3} M及び 10^{-4} Mチステイングリセリン溶液塗布に依り防護した例では前者では平均31日、平均糜爛量9,300r後者では平均37.7日平均糜爛量11,300rと云う防護効果を得た。

5、チステインアミン、 10^{-4} Mグリセリン溶液塗布例では平均58.7日、平均糜爛量17,600r對照例(平均26日、平均糜爛量7,800r)の2倍強の防護効果を得る事が出来た。

6、濃度に関しても高濃度であれば良いと言う譯けではなく、本實驗では 10^{-4} Mが良い効果を得た。又溶媒も重要で至適な濃度、滲透を得て始めて良好な防護効果を得られる事を知つた。

擧筆するに當り絶えず御懇篤なる御指導、御校閱を賜つた恩師氣鷲教授並びに安藤講師に深甚なる謝意を表すると共に終始實驗に協力下さつた山本先生渡邊技師に感謝の意を表すると共に御援助下さつた小池先生猪研杉村先生に深謝する。

尙本論文の要旨は第14回、第15回日本醫學放射線學會及び昭和31年7月關東部會に於て發表したものである。

VI 文獻

- 1) Risse O: Strahlentherapie 34:581, 1929. —
- 2) Risse O: Z. Phys. Chem. A. 140:133, 1929. —

- 3) Fricke H.: Cold. Spring. Harb. Symp. Quaut. Biol. 2:241, 1934. —4) Weiss J.: Nature 153:748, 1944. —5) Dale W.M. Brit. Rad. 16:171, 1943. —6) Dale W.M. Biochem. J. 45:543, 1949. —7) Barron E.S.G. et al: J. Gen. Physiol. 32:537, 1949. —8) Barron E.S.G. et al: J. Gen. Physiol. 32:179, 1948. —9) Barron E.S.G. et al: J. Gen. Physiol. 33:229, 1950. —10) Barron E.S.G. et al: J. Gen. Physiol. 33:229, 1950. —11) Barron E.S.G.: Symposium on Radiologie (Ed. Nickson), 1952. —12) Patt H.M. et al: Science 110:213, 1949. —13) Patt H.M. et al: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 73:18, 1950. —14) Bacq Z.M. et al: Science 117:633, 1953. —15) Bacq Z.M.: Strahlentherapie 95:215, 1954. —16) Latarjet R and Gray L.H.: Acta. Radiol. 40:61, 1954. —17) Latarjet R et al: Brit. J. Rad. 27:54, 1954. —18) 安藤, 村山他: 昭和醫誌, 15巻, 3號. —19) 安藤: 第81回放射線關東部會放射線生物シンポジウム發表. —20) 安藤: 未發表. —21) Hollender H et al: Nature 167:103, 1951. —22) 小池: 日放誌, 15巻, 12號. —23) Bacq Z.M.: Brit. J. Rad. 24:617, 1951. —24) Bonet Maury et al: Brit. J. Rad. 27:72, 1954. —25) 安藤他: 昭和醫誌, 15巻, 3號. —26) Simmons E.L. et al Biol effect of X and Rad. (Ed. Zerke) Chap. 21:473, 1954. —27) Ellinger F.: Proc. Exp. Biol. Med. 64:31, 1947. —28) Porter E.C.: Radiology 58:246, 1952. —29) Cole L.J. et al: Radiology 64:201, 1955. —30) 戸部: 未發表. —31) 小島他: 蛋白質化學, 共立出版. —32) 平出: SH の進歩, 131, 1954. —
- 33) Sumnev J.B.: The Enzymes 1. p. 1, 1950. —34) 川村他: 新藥と臨床, 2:801, 1954. —35) 中泉: 日レ誌, 13巻, 5號, 368頁. —36) Dessauer F. et al: Fortschr. a. d. G. d. Rö-str. 56:218, 1937. —37) 金田他: 日放誌, 15巻, 1號, 1頁. —38) 春名他: 日放誌, 10巻, 3~4號, 64頁. —39) 津屋他: 日放誌, 12巻, 4號, 65頁. —40) Slepyan A.H.: A.M.A. Arch. of Derma and Syph. 64:425, 1951. —41) Staube et al: Canc. Rec. 10:243, 1950. —42) 山本: 印刷中. —43) 野北: 皮性誌, 66:3. —44) 小堀: 新しい膏藥療法. —45) 望月: 印刷中. —46) 栗秋: 藥の原理とその應用. —47) Miescher G.: Strahlentherapie 16:333, 1924. —48) Miescher G.: Strahlentherapie 27:257, 1928. —49) Miescher G.: Strahlentherapie 36:434, 1930. —50) Guyot G.: Arch. f. Derm. u. Syph. 97:211, 1909. —51) Klövekrn A.: Strahlentherapie 51:689, 1934. —52) Rost G.A. Strahlentherapie 6:269, 1915. —53) Miescher G.: Arch. f. Derm. u. Syph. 148:540, 1925. —54) 小池: 日レ誌, 1巻, 1號, 大正12年. —55) 西浦: 皮膚科紀要, 6巻, 251頁及び431頁, 大正14年. —56) 山村: 日レ誌, 12巻, 5號. —57) 菅野: 日放誌, 13巻, 11號. —58) 菅野: 日放誌, 14巻, 2號. —59) 吉澤: 印刷中. —60) 安藤: 未發表. —61) 安藤: 日放誌, 15巻, 2號. —62) 安藤他: 臨床內科小兒科, 11巻, 8號. —63) 山内: 印刷中. —64) Hoffmon D. Strahlentherapie 96:396, 1955. —65) 安藤: 昭和31年4月, 第15回放射線總會發表. —66) Devik. F.: Brit. J. Rad. 27:463, 1954.

On the experimental studies of chemical
protection against radiation injuries of the rabbits skin.
(On the lokal protection by SH agents)

By

Youtiro Murayama

Department of Radiology, Schowa Medical Collage Tokyo Japan
(Director Prof. M. Kiga.)

1. Some experiments were carried out concerning to the problem how to protect the radiation injury of skin. Administration of SH agents, coated 20 min. before each fractional irradiation of 300r a day were held.

2. Permeability increased from 1% Tween solution to glyserin solution in the experiment of the rabbit's skin.

Though normal skins does not permeate the water at all, at the stadium of erythema, the skin permeates water.

3. There were no protective effects in the case of water solution of cysteine $10^{-3}M$ which had been coated.

4. It was necessary to administrate SH glycerin solution from the bigining of irradiation to get protective effect,

5. Concerning to tne protective effects of cysteine $10^{-3}M$ and $10^{-4}M$ glycerin solution, it was able to irradiate 31 days (9.300r) in averlage in the former cases and 37.7 days (11.300r) in the latter case.

6. The protective action of cysteinamie $10^{-4}M$ glycerin solution was very remarkable.

By its administration erosion appeared by 58.7 doys irradiation (total 17.600r) in average comparing to 26 days (7800r) of its control.

7. It was reasonable to consider the existense of optimal concentration and permiability in such cases.

On the experimental studies of chemical
protection against radiation injuries of the rabbit's skin.
(On the local protection by SH agents)

By

Yoshitiro Murayama

Department of Pathology, Showa Medical College Tokyo Japan

(Director: Prof. M. Koga)

1. Some experiments were carried out concerning to the problem how to protect the radiation injury of skin. Administration of SH agents coated 30 min before each fractional irradiation of 30r a day were held.

2. Permeability increased from the Tween solution to glycerin solution in the experiment of the rabbit's skin.

Though normal skin does not permit the water at all, at the stadium of erythema, the skin permeates water.