

Title	アドナ静注用AC17による放射線障碍の治療に関する研究第1報 動物實驗
Author(s)	樋口, 助弘; 深草, 駿一; 多田, 勝彦
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1957, 16(12), p. 1229-1233
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19231
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

アドナ静注用 AC 17 による放射線障碍の治療に関する研究

第 1 報 動物実験

東京慈恵會醫科大學放射線醫學教室

教授 樋口 助弘 深草 駿一 多田 勝彦

(昭和 31 年10月21日受付)

(本研究は厚生科學研究費による茲に深く謝意を表す)

A. 緒言

アドレナリンは生体内で酸化されて、アドレノクロームとアドレノキシニンとなる。このアドレノクロームには、交感神経興奮作用を起さないで、しかも強力な毛細管抵抗性と、止血作用とがある。元來アドレノクローム剤は歐米では主に止血剤として使用され、我國には昨年初頭初めて輸入された。而して、田邊製藥岩尾順一氏の研究により、之が誘導體としてスルホン酸ソーダをつけた新アドレノクローム剤が作製され、アドナ静注用 AC 17 と命名されたのである。このものは、従来のアドレノクローム剤の缺點であつた静脈内投與が可能で、且つ速効性があり、我國の特許品である。

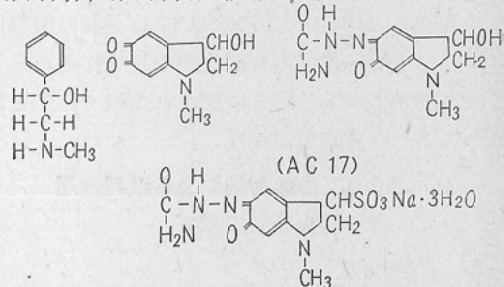
而して之が薬理作用は未だ究明されつくしてはいないが、現在判明している點は次の様である。

1. 血管強化作用
2. 血管透過性の抑制作用
3. 止血作用
4. 筋強化並びに筋代謝作用
5. 糖代謝作用 (解糖防止, 六炭糖二磷酸エステルの生成防止, 乳酸の酸化)
6. ストレス緩和作用

B. アドレノクローム剤の薬理

アドレノクロームは、アドレナリンに KJO_3 又は、Acetate Buffer を添加することにより、容易に得られる。而して其の構造式は表 1 の如くである。(Alves, Kölle, Friedenwald) このものは、pH 5.9 以上で速やかに酸化され、Cu イオ

表 1 AC 17 その他アドレノクローム剤の構造式
(アドレナリン) (アドレノクローム) (アドレノクローム モノセミカルバゾン)



ンで更に促進される。(Zambotti, Moret) 而して、サイロキシンはその酸化を阻止する。醫療にはアドレノクロームモノセミカルバゾン等の様な安定性のものが使用され、水に難解である。然し AC 17 は可溶性であり、従来のものと異なる特性をもっている。又水素運搬體として、生體組織の酸化を増し、アミノ酸の分解促進、ヒヨリンエステラーゼの抑制作用がある。

經口的に投與すれば、酸素消費量が増し、之が 4 時間も續くと云われている (Kaulla)。糖代謝に關しては、解糖を阻止し、グリコーゲンの合成を助長する (Randall, Wajzer)。體液に作用すれば、豫備アルカリが増し、軽度のアルカローゼを呈せしめる。

筋には賦活作用を示し、循環系には血壓上昇を來たさない。又ヒスタミンの分解過程を抑制し、コリンの作用を強めるとも云われている。

副腎皮質系に對しては、ACTH 様に作用し、血管透過性を抑制し、止血作用を昂める等顯著な作

用があり、而も、その作用は48時間も續くと云う。

C. 放射線大量一時照射の病態と AC 17 の使用
カルフォルニア大學の L.R. Bennett と A.H.

Dawdy は、急性放射線障害の病因として、

1. 出血
2. 敗血症
3. 小腸潰瘍
4. 脾臓萎縮
5. 骨髓機能低下

の5項目を挙げ、此等症候は、最初の30日以内に必發し、出血が殊に主要な因子であることを強く論述した。而して此等は多くの學者により承認されている。

私共は、かかる病症には AC 17 が其の薬理作用、殊に血管透過性の抑制作用や止血作用からして、治療効果があるように思われたので、之を使用して以下の実験を行った。

**D. AC 17 の放射線による致死作用
防止効果に就て**

1. 実験方法

(1) 実験動物：体重17g 前後の雄性マウスを固形飼料にて20日間飼育して実験に供した。即ち、此れを對照群、AC 17 照射前注射群、AC 17 照射前後注射群、AC 17 照射後注射群の4群に分ち各群を25頭宛とした。

(2) AC 17 使用量と其の投與法：照射前注射群、照射前後注射群は、照射前に1頭當り1mg 1回注射し、照射前後注射群、照射後注射群は照射後10日間毎日1頭當り1mg宛て皮下注射した。

(3) 照射条件：500r 全身1回照射をした。其の条件は管電壓 160KVp、管電流 10mA、濾過板 0.5Cu+0.5Al、F.H.D. 30cm、線量率48r/m。

(4) 検査方法：4群を同一環境下に於て飼育し、對照群には同一条件で生理食鹽水を注射した。而して、毎日一定時刻に30日間観察した。

2. 実験結果

(1) 對照群：17日目に於て全例死亡した。即ち30日後の死亡率は 100%、である。

(2) 照射前注射群：30日目の死亡率91.2%、

である。

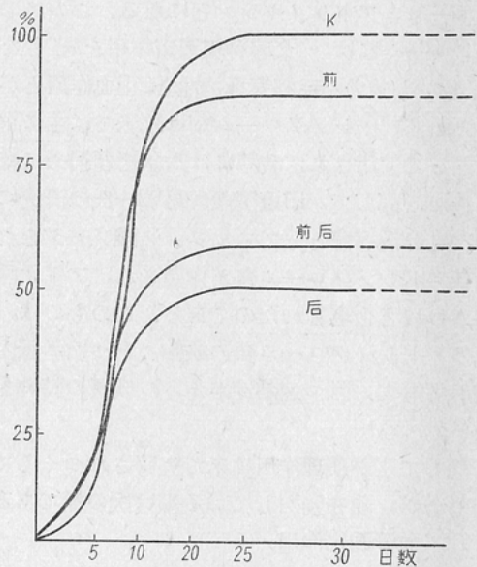
(3) 照射前後注射群：30日目の死亡率 60.8%、である。

(4) 照射後注射群：30日目の死亡率50%、である。(表2 a, b を以て示す)。

表2 a 死亡率曲線
30日後の死亡率

	實 數	死亡率
對 照 群	24/24	100%
AC 17 前 注 射 〃	21/23	91.2%
AC 17 前後注射 〃	14/23	60.8%
AC 17 後 注 射 〃	12/24	50.0%

表2 b 死亡率曲線の比較



3. 小 括

(1) AC 17 後注射は、對照が 100%死亡するのに對し、50%の生存率を示した。

(2) AC 17 の放射線致死防止効果は、照射後注射、-前後注射、-前注射の順であり、死亡率は夫々50%、60.8%、91.2%で、對照は100%であつた。

(3) 30日間の観察で、對照が17日目に全例死亡したのに對し、AC 17 注射群では全群に、30日目に於て生存するものゝあることを認めた。

(4) 死亡曲線の直線部分勾配は、何れの群に

於ても略と等しかつた。

(5) AC17は照射後注射することによって、最大の致死防止効果を示した。

E. AC 17 の被照射動物末梢血液像に及ぼす影響

1. 実験方法

(1) 実験動物：200g前後の雄性ラッテ。固形飼料にて飼育。18頭を2群に分ち、対照群とAC17後注射群とした。

(2) AC17投與法：照射後注射群は1頭當り5mgのAC17を照射後毎日10日間皮下注射した。

(3) 照射条件：500r 全身1回照射，管電壓160KVp，管電流10mA，濾過板0.5Cu+0.5Al，F.H.D. 30cm，線量率48r/m，

(4) 検査項目：2群共照射前，照射後5日目，7日目，10日目，14日目，21日目の末梢血液中白血球數と百分率とを算定した。

2. 研究結果 (表3 a, b に示す)

表3 a 末梢血液白血球數の變化
照射前を100としての白血球總數の變動

	前	5日	7日	10日	14日	21日
對 照	(5340)	(1032)	(523)	(650)	(860)	(2670)
	100	19.4	9.8	12	16.1	50
AC 17	(6500)	(1275)	(1105)	(1040)	(3185)	(7800)
	100	20	17	16	49	120

註 () 内は實數平均，下は%

表3 b 白血球百分率の變化(平均値)

	前	5日目	7日目	10日目	14日目	21日目
對 照	St	9	7	4	7	6.5
	Seg	24.5	57	60.5	55	56
	L	61.5	34	32	35	21
	E	1	0	1	0	0
	M	4	2	1	2	2.5
	MM	0	0	1.5	0	15
A C 17	St	3.5	8	4.5	2	2
	Seg	22.5	55	51	66	69.5
	L	70.5	33	41	32	26.5
	E	2	1	0	0	2
	M	1.5	3	3.5	0	0
	MM	0	0	0	0	0

3. 小 括

(1) AC17注射群は對照に比し，白血球總數

の恢復が速やかであつた。

(2) 顆粒細胞總數及びリンパ球總數は，共に恢復が速やかであつた。

F. AC 17 の放射線障害治療効果に関する病理組織學的研究

1. 実験方法

(1) 実験動物：150g前後の雄性ラッテを固形飼料にて飼育し，10頭を2群に分け，對照群とAC17後注射群とした。

(2) AC17投與法：照射後注射群は1頭當り5mg宛照射後10日間毎日同量を皮下に注射した。

(3) 照射条件：450r 全身1回照射，管電壓160KVp，管電流10mA，濾過板0.5Cu+0.5Al，F.H.D. 30cm，線量率48r/m，

(4) 検査項目及び方法：被檢動物を5日目に各群2頭宛，10日目に3頭宛，斷頭して屠殺。

直に開腹し各臓器の内眼的所見を記録し，次いで下垂體，心，肺，肝，腎，脾，小腸，辜丸，副腎，骨髓を剔出してフォルマリン固定。ヘマトキシリン，エオジン染色にて法の如く處理した。

表4 著明な變化を示した臓器の所見

	對 照 群	AC 17 注射群
骨 髓	高度の脂肪髓 骨髓細胞を殆んど認めず 血量少し メガカリオチーテンを認めず	骨髓細胞豊富に存す 血量多し メガカリオチーテンを認める
	中心靜脈周圍細胞索萎縮 細胞核の大小不同著明 脂肪顆粒發現多し	同左は輕度 同左は輕度 同左は輕度
脾 臓	ヘモジデリン沈着多量 充血強し 白髓，赤髓の境界不鮮明 脾髓，脾材の萎縮及び境界不鮮明	同左の發現少し 充血少し 同左は明瞭 同左は微弱
	肺臓	出血を認む

その他の臓器は著變を認めず

2. 研究結果：(表4に示す)

5日目の所見に於ては、表4の如き著明な變化が認められたが、10日目ではそれが更に著しくなっている。(附圖)

3. 小括

(1) 骨髓像では、對照が脂肪髓となるのに對し、AC17後注射群では骨髓細胞を相當量保有しメガカリオチーテンをも認めた。5日目より10日目に於てその量は増加していた。又對照群には骨髓内出血があるが、AC17注射群では之を認めない。

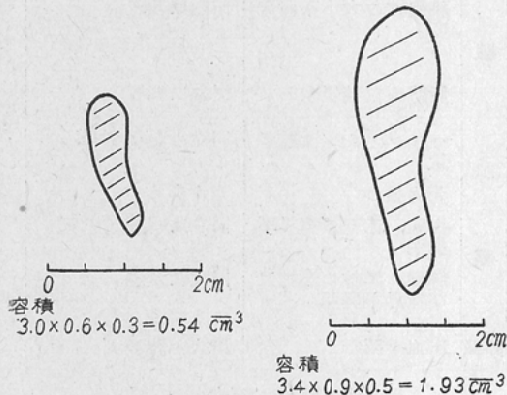
(2) 肝臓像では對照に於て、細胞核の大小不同、中心靜脈周囲の細胞索萎縮及び脂肪顆粒出現を認めるに對し、AC17後注射群は變化輕度である。

(3) 脾臓像では、對照が充血血強、脾髓、脾材の境界不鮮明で、強く萎縮し、ヘモジデリンの發現多數なるに反し、AC17後注射群では、これら所見は極めて輕度であつた。

(4) 肉眼的所見によると、對照群は何れも皮下出血及び腸間膜出血並びに粘膜炎出血があり、且つ腸間膜リンパ腺が暗赤色を帯びて腫脹しているのに反し、AC17後注射群では全く出血を認めず、リンパ腺の發赤腫脹もない。AC17注射群の脾臓容積は對照が強く萎縮しているのに反し、4倍大で、正常のラッテ脾臓と略と同容積を示した。(表5)

(5) 以上の所見は全例に於て、5日目より10

表5 脾臓の實大描寫の1例



日目に於て著明である。

G. 考 按

放射線障害を藥劑で阻止することの研究は、放射線生物學、藥物學の進歩により、頗る盛んになり、いろいろの新種藥劑が登場している。即ち、チステイン、グルタチオン、チステアミン、チスチン、パニールチン、チオウレア、トリプタミン、メチオニン、各種ビタミン、コバルトグリーンポール、ハイボ等枚舉に暇がない。

然し、これらの多くは照射前投與に於いて有効であり、照射後使用される藥劑は極めて少ない。唯、ストレプトマイシン、ペニシリン等の抗生物質があるが、これは二次的感染の治療と豫防が目的であり、放射線と直接の関係はない。僅に、輸血、蛋白質食、乳酸菌製劑が照射後處置として効果を擧げているに過ぎない。

茲に私共は、AC17の作用機序が興味深いので、之を放射線障害に利用したところ、動物實驗では極めて効果的であつた。今後更に充分の基礎的、臨床的實驗を行つて其の治療効果を究明したい。

H. 結 論

1. AC17を放射線を照射したマウスに注射すると、放射線による100%死亡率を50%に減少せしめることが出来た。
2. AC17は放射線によるラッテの白血球減少を抑制し、之を賦活せしめる。
3. AC17は放射線によるラッテの出血を完全に阻止する。
4. AC17は放射線によるラッテの各種臓器の崩壊、變性、萎縮を防ぎ、これらを賦活せしめる。

(本研究の病理學的所見につき種々御援助を賜つた高木病理學教室に厚く感謝する)。

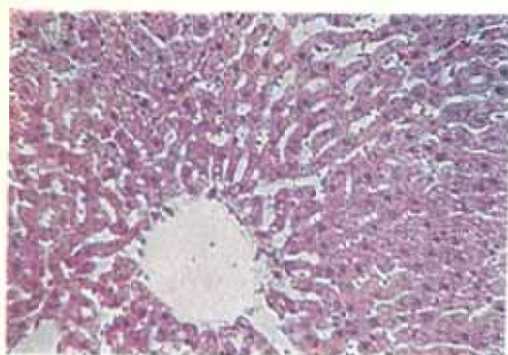
文 獻

- 1) Andrew H. Dowdy and Leslie R. Bennett: Response to Total Irradiation Am. J. Roentgenol., Rad. therapy & Nuclear Med. 73, 1953.
- 2) Catsch, A.R. Koch, H. Langendorff. Fortschr. Röntgenstr. 84, 1956, 462.
- 3) Chapman, W.H., Sipe, C.R., Eltzholtz, D.C., Cronkite, E.P., and Chambers, F.W., jr: Radiology, 55, 865, 1950.
- 4) Falk, J.E.: Biochem. J. 44, 369, 1949.
- 5) Goldie, H., Tarleton, G.J., and

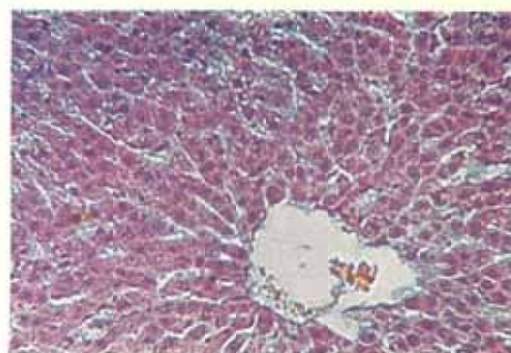
照射後5日目の各種臓器病理組織像

対照群

A C 17 群

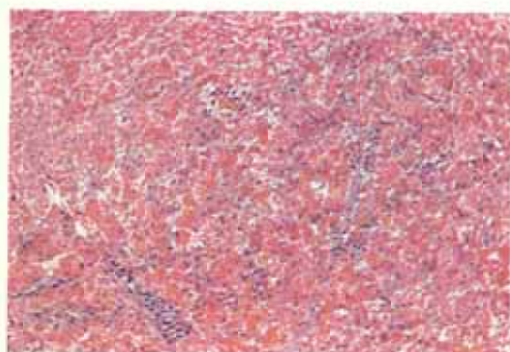


肝 臓



中心静脈周囲の細胞索萎縮
細胞核の大小不同著明
脂肪顆粒出現多し

中心静脈周囲細胞索萎縮軽度
細胞核の大小不同軽度
脂肪顆粒出現軽度

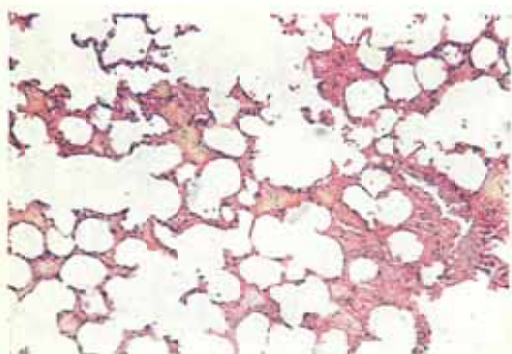


脾 臓

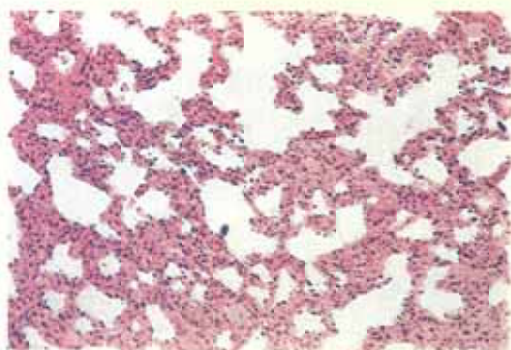


充出血強し
脾村不明瞭

脾村割合に明瞭
充血少なし



肺 臓



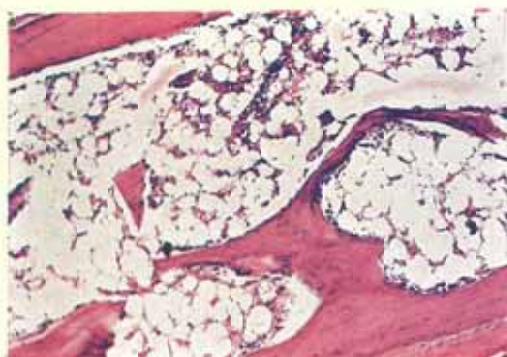
出血を認めた例

出血を認めない

照射後10日目の各種臓器病理組織像

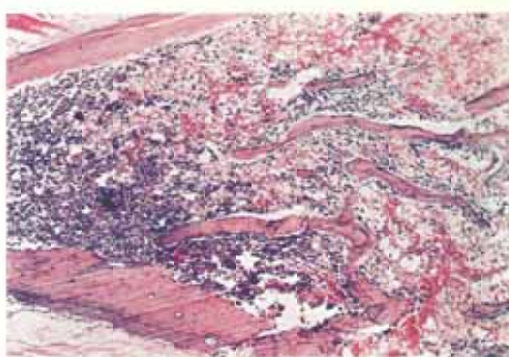
対照群

AC 17 群

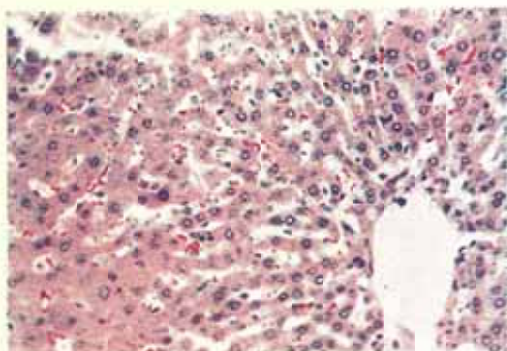


高度の脂肪腫
骨髄細胞を殆んど認めず
メガカリオチーテンを認めず

骨 髄

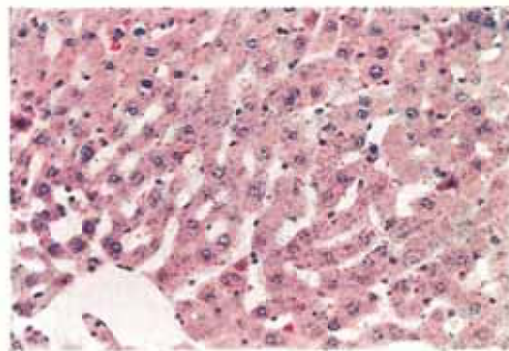


対照群に比べて骨髄細胞豊富
血量多し
メガカリオチーテンを認む

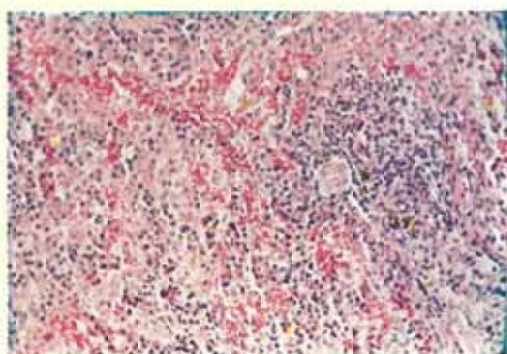


中心静脈周囲細胞索の萎縮
細胞核の大小不同著明
脂肪顆粒発現有り

肝 臓

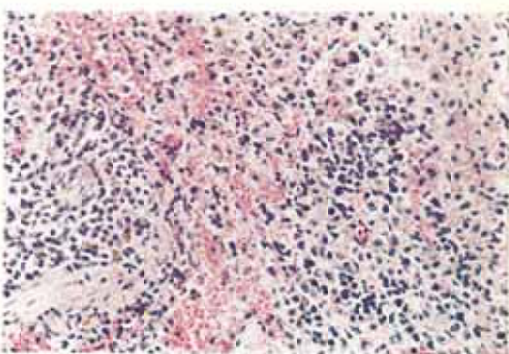


細胞索の萎縮軽度
脂肪顆粒発現なし



ヘモジデリンの発現多く充血強し
脾材不明瞭

脾 臓



ヘモジデリン発現少く充血少い
遊走細胞多し
脾材割合明瞭

Hahn, P.F.: Proc. Soc. Exp. Biol and Med., 77, 1951. —6) Heller, R.B, Stelow, R.S., Mylon, E.; Am. J. physiol. 161, 268, 1950. —7) H. Langendorff, A. Catsch: Strahlentherapie, 536 Bd. 101, H. 4, 1956. —8) H. Langendorff: Strahlentherapie Bd. 99, 1956, S. 567. —9) H. Langendorff: Strahlentherapie Bd. 98, 1955, S. 245. —10) H. Langendorff: Strahlentherapie Bd. 93, 1954, S. 281. —11) Kaula, K. N. V.; Biochem. Z. 319; 453, 1949. —12) H. Langendorff: Strahlentherapie Bd. 85, 1951, S. 391. —13) Mrston, R.Q., Ruth, H.J., and Smith, W.W.: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 83, 289, 1953. —14) Patt, H.M., D.E. Smith, E.B. Tyree, and Straube: proc. Soc. Exp. Biol. Med.

73, 1950; 18. —15) R. Stodtmeister, T.M. Fliedmer, S. Sandkühler: Strahl, 296, Bd. 10 1, H. 2, 1956. —16) R. Pape, A. Piringer-Kuchinka: Strth. 523, Bd. 101, H. 4, 1956. —17) William Bloom: Histopathology of Irradiation from external and internal Sources. —18) 樋口助弘他: 放射線の防禦. 附放射能症, 醫學シンポジウム, 第12輯, 放射性アイソトープ. —19) 天野道夫: 致死X線照射前後に與えた諸種薬品の生體, 抗致死作用とその組織像に就いて, 日醫放, 第15卷, 12號. —20) A.K. Guskovas and G.D. Baisoglov: 急性放射能症の2例, 総合醫學, 13卷, 2號. —21) 田多井吉之介: Adrenochrome とその誘導體の生體に對する影響, 生體の科學, 第7卷, 6號.

Studies on the Treatment of Radiation Hazards with a
New Adrenochrome Preparation Ac-17

By

Sukehiro Higuchi M.D., Ph. D., Shunichi Fukakusa M.D.,
Katsuhiko Tada M.D.
Tokyo Jikeikai Medical College

It is known that adrenalin is oxydized in-vivo into adrenochrome and adrenoxin, and that, this adrenochrome has a strong pharmacological action to integrate capillaries and to control hemorrhage without stimulating the sympathetic nerves. From this fact we undertook this reseach, and obtained the following results.

Conclusions :

1. Injections of AC-17 could reduce the mortality rate of irradiated mice from 100% to 50%.
2. Lowering in the number of leucocytes of irradiated rats was cheked by the use of AC-17.
3. AC-17 could prevent the hemorrhage of irradiated rats completely.
4. AC-17. could prevent the destruction, degeneration, and atrophy of various organ of irradiated rats, in stead it could activate their functions.