

Title	ペリustonNのェールリツヒ癌, 及びそのX線照射に及ぼす影響に就て
Author(s)	島, 隆允; 矢野, 潔; 永江, 準之介
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1957, 17(8), p. 949-956
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19312
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

ペリストンNのェールリツヒ癌, 及びその X線照射に及ぼす影響に就て

鳥取大学医学部放射線医学教室 (主任 阿武保郎教授)

助教授 島 隆 允 矢野 潔 永江準之介

(昭和32年4月4日受付)

I. 緒 言

ペリストンNはその組織中に含まれるポリビニールピロリドン (PVP) によつて、毒素をコロイドに結合させて尿中に排出させようとする所謂、生体の血清・組織洗滌 (Serum-und Gewebs-wäsche) を目的として作られた一種の解毒薬であつて、1940年 G. Hecht と H. Weese によつて始めて治療に導入され、その後 H. Bennhold¹⁾ と R. Schubert²⁾ によつて系統的に研究發表されて來た。現在マフテリア、破傷風、火傷等の解毒やネフローゼの浮腫の治療、及び代用血液として使用されているが、これ等の機轉より考へて當然放射線障害の恢復剤としても使用され得ると考へられる。これに就ての先人の發表は甚だ興味に富み、H. Burger 等³⁾ は1954年にラッテを用いた實驗によつて、ペリストンN注射群ではX線1000—1500r 全身照射に於て死亡率が對照に比して著しく減少する事を發表し、K. Peters 等⁴⁾ も *Vicia faba* の細胞分裂の觀察によつてラヂウム照射の影響がペリストンNによつて減弱される事を報告している。しかし1955年に至つて J. Becker 等⁵⁾ は Burger の實驗を追試してペリストンNに放射線防護の作用が見出されない事を發表し、H. Burger⁶⁾ も再び同上の動物實驗を行い、今度は前結果とは異り放射線防護作用は見出せず、その原因を種々検討しているが決定的な事は不明として、ペリストンNの放射線防護作用は疑問を持たれるに至つた。本邦に於ては昨來奥⁷⁾、片山⁸⁾、小笠原⁹⁾ 等によつてペリストンNに放射線防護作用が認められる事が發表され、反對

の報告は見出されない。

更に悪性腫瘍に毒素が作られる事は中原のトキソホルモンを始めとして、中川の癌尿エキス、岩鶴等のK I K因子や佐藤のB物質等の研究よりも明かであり、ペリストンNに解毒作用があるとすれば此等の癌毒素に對しても有効であるか否かを検討すべきものと考えられる。更に、悪性腫瘍の放射線治療に際してペリストンNを使用すれば如何なる効果を現すかと云う事は、直接我々放射線臨床家にとつて興味深い問題である。此處に於てペリストンNと癌と放射線と云ういわば3題實驗とも稱すべき研究を行つたのでその概略を記して諸賢の参考に供したい。

II. 實驗方法並びに實驗成績

1. ペリストンNのェールリツヒ癌に及ぼす影響

(1) ェールリツヒ癌細胞分裂に及ぼす影響

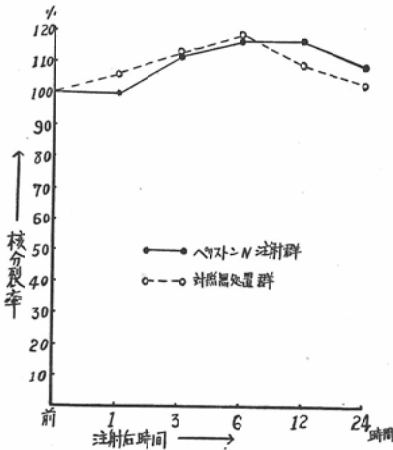
實驗方法：15—17gのD.D.系マウスにェールリツヒ癌を腹腔内移植し、5日目にペリストンNを0.5cc/100g体重、皮下注射(5匹)し、注射後1, 3, 6, 12, 24時間に腹水を採取し塗抹標本を作り、アセトグリヤ染色變法(島)を施行し鏡檢し、核分裂率を注射前値と比較検討した。

實驗成績：

圖1の如くペリストンN注射群は對照無處置群と比較してェールリツヒ癌細胞核分裂率に及ぼす影響に差異を認めなかつた。その他分裂各期率にも、細胞原形質にも著明な變化は見出し得なかつた。

(2) ェールリツヒ癌マウスの体重増加率(腹

第1図 エールリッヒ癌核分裂率に及ぼす影響



水滯溜率)に及ぼす影響

実験方法: DD系マウス(体重15-17g)20匹を1群として, エールリッヒ癌を腹腔内に移植し, 移植前日よりペリス-ton-N 0.5cc/100g 体重を移植後9日迄毎日皮下注射し, その体重増加率を対照未処置群と比較して腹水滯溜の状態を検討した. 尚, すべての実験に於てマウスはオリエンタル酵母製の固型飼料と生鹽水で養い¹⁰⁾腹水の滯溜率の安定を計った.

実験成績:

圖2の如く, ペリス-ton-N注射群が対照群に比較して, やゝ体重増加率が少いようであるがその差は著しくない.

(3) エールリッヒ癌マウスの生存日數に及ぼす影響

実験方法: (2)に同じ.

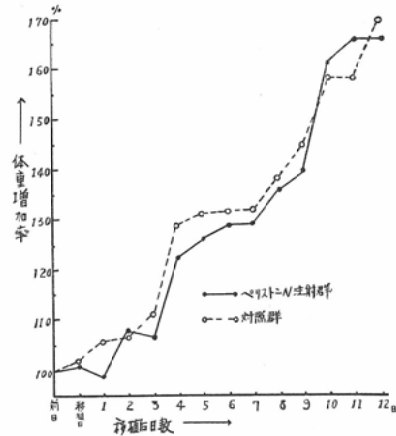
実験成績:

圖3の如く, ペリス-ton-N注射群が対照群に比して, やゝ生存日數の延長をみるがその差は顯著ではない.

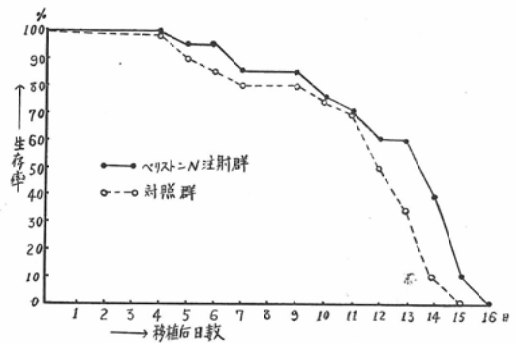
(4) エールリッヒ癌皮下移植マウスの核酸代謝に及ぼす影響

実験方法: DD系マウスの下肢大腿部にエールリッヒ癌を皮下移植し, ペリス-ton-Nを 0.5cc/100g 体重宛, 移植前日より屠殺(移植後6日目)の前日迄, 毎日腹腔内注射した. 核酸分割に當つ

第2図 エールリッヒ癌マウス(腹腔内移植)の体重増加率に及ぼす影響



第3図 エールリッヒ癌マウス(腹腔内移植)の生存率に及ぼす影響



ては Schmidt-Thanhauser 法を用いて抽出し, 過鹽素酸で濕性灰化を行い更に過酸化水素を加えて灰化を完全なものとした. 比色は Gomori 氏法に従つた. 尚抽出操作は 0~3°Cの氷室内で行つた.

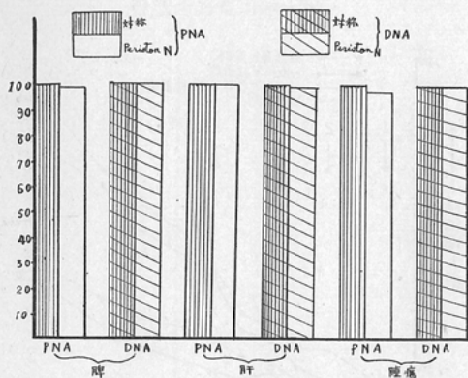
実験成績:

圖4の如く, 肝, 脾, 皮下腫瘍に於て, PNA-P, DNA-P共に対照無處置群に比較して差は認められなかつた.

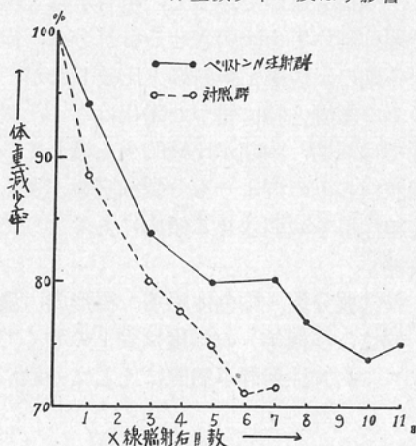
2. ペリス-ton-NのマウスX線全身照射に及ぼす影響

実験方法: DD系マウス(体重15g 前後)20匹を1群として, X線全身照射 700r (二次電壓: 200KVp, 二次電流25 mA, 濾過板: 1.0 mm

第4図 担癌マウスの核酸定量値に及ぼす影響



第6図 ペリストンNのX線全身照射(700r)マウスの体重減少率に及ぼす影響



Cu + 0.5mmAl, 距離: 40cm, 線量率: 81.2 r/min.) を行い, 處置群は照射前日より照射後1日迄3日間ペリストンNを 0.5cc/100g 体重皮下注射し, その生存日数及び体重減少率を對照群と比較した.

實驗成績:

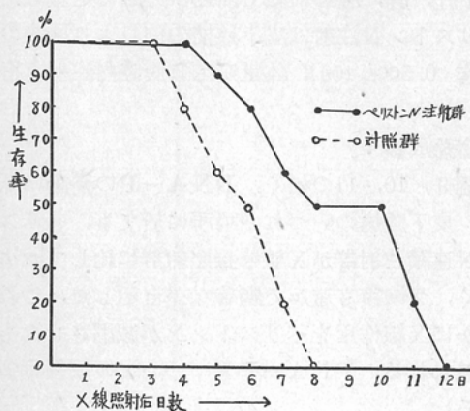
圖5, 6の如く, ペリストンN注射群には對照群に比較して生存日数の延長及び体重減少率の減少をみ, ペリストンNには放射線防護作用を認めるようである.

3. ペリストンNのX線照射エールリッヒ癌に及ぼす影響

(1) エールリッヒ癌細胞核分裂に及ぼす影響

實驗方法: DD系マウスにエールリッヒ癌腹腔内移植前日よりペリストンNを毎日 0.5cc/100

第5図 ペリストンNのX線全身照射(700r)マウスの生存率に及ぼす影響

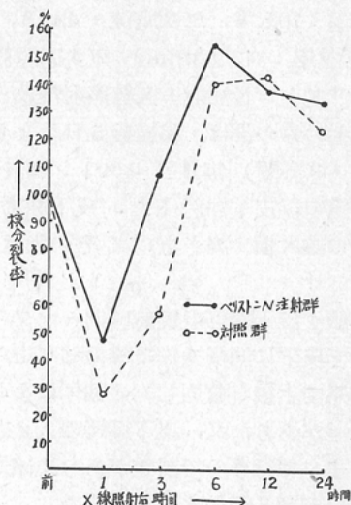


g 体重宛皮下注射し, 移植後5日目にX線全身照射 100r (二次電圧: 170 KVP, 二次電流: 5 mA, 濾過板: 0.7 mmCu + 0.5mmAl, 距離 40cm, 線量率: 17.4 r/min.) を行い, 当日のペリストンN注射はX線照射直前に行つた. 腹水を照射前, 1, 3, 6, 12, 24時間後に採取し塗抹標本を作り, アセトダーリヤ染色法を行つて鏡檢した.

實驗成績:

圖7の如く, ペリストンN注射群ではX線照射

第7図 エールリッヒ癌核分裂率に及ぼす影響 (X線 100r全身照射)



後1時間の核分裂減少率が、対照に比べて遙かに少く又、恢復も速かであつて、明らかにX線の癌細胞分裂抑制作用を減弱させる事が分る。尙お細胞分裂各期の出現率を対照群と比較したが、X線照射のみの影響と特に變つた變化はなく、照射後短時間では前期、中期が比較的少く概して各期ともX線照射のみの群よりも分裂細胞数が多く、一般にX線作用を減弱させる傾向にあるようである(圖省略)。

又、異常核分裂(染色体融着、橋形成、濃縮、散亂、偏位、多極等)の頻度は表1の如くでありベリストンN注射群が対照に比して一般に頻度が少い。

表1 異常分裂細胞出現率
(異常分裂細胞数/分裂細胞数)

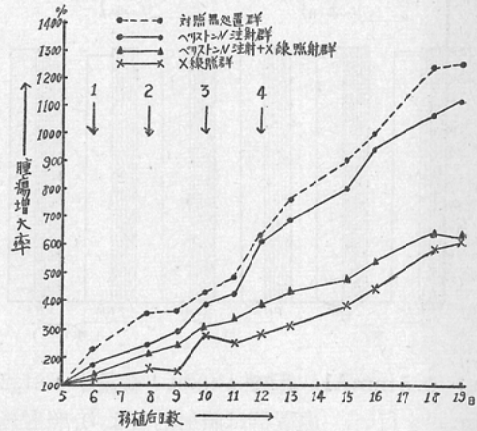
	照射前	照射後 1時間	3	6	12	24
対照無処置群	0.080	0.323	0.380	0.291	0.179	0.214
ベリストンN注射群	0.086	0.166	0.214	0.169	0.195	0.191

(2) X線局所照射のエールリッヒ癌皮下腫瘍に及ぼす影響

實驗方法：DD系マウス10匹を1群としてエールリッヒ癌を左下肢大腿部皮下に移植し、6日目より皮下腫瘍のみに隔日にX線を体腔管で1000r(二次電壓：70KV, 二次電流：4mA, 距離：3cm, 線量率：342 r/min.) 宛4回照射した。尙お、ベリストンN注射+X線照射群及びベリストンN注射のみの群は、移植後5日目より照射終了翌日迄(9日間)毎日ベリストンNを0.5cc/100g体重宛、皮下注射した。皮下腫瘍の大きさは腫瘍の縦×横×高さを以てその大きさとした。

實驗成績：皮下腫瘍の實驗は同一マウスの腹水の一定量を皮下に同様操作で移植しても、移植マウス(同系で生後日数同じ)の個体によりその發育速度に差があり、又、皮下腫瘍の大きさの計測も生体のまゝで行うので誤差があり正確な成績とは云い難いが圖8の如き結果を得た。

第8圖 エールリッヒ癌皮下腫瘍の増大率に及ぼす影響



即ち、ベリストンNのみの連続注射でもやはり対照群よりもやゝ發育速度の遅延を認め、ベリストンN注射+X線照射群ではX線照射群よりも皮下腫瘍の發育速度は大となり、X線照射の腫瘍發育抑制作用を減弱せる傾向にある。尙お生存日数には特別な差異を認めなかつた。

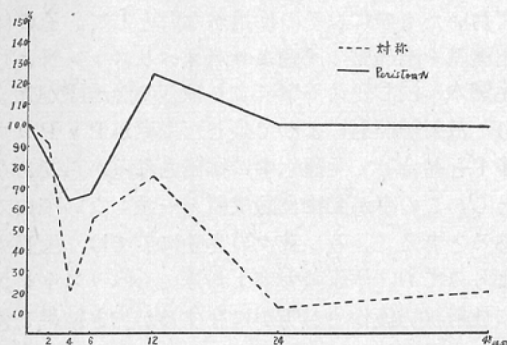
(3) X線局所照射の擔癌マウスの核酸代謝に及ぼす影響

實驗方法：DD系マウスの下肢大腿部にエールリッヒ癌を皮下移植し、移植後6日目に腫瘍局所のみに体腔管でX線を1000r(二次電壓：65KV, 二次電流：4mA, 距離：3cm, 線量率：247r/min.) 1回照射し、照射前、照射後2, 4, 6, 12, 24, 48時間後に3匹宛屠殺して核酸の各分割を肝、脾、腫瘍に就て前述の方法で定量した。ベリストンN注射は皮下移植の前日より屠殺の前日迄0.5cc/100g体重宛毎日腹腔内注射を行った。

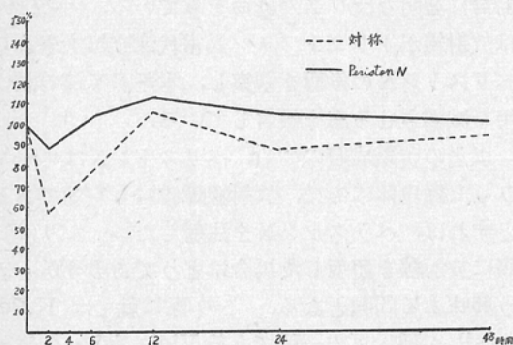
實驗成績：

圖9, 10, 11の如く、DNA-Pの變動は肝、脾、皮下腫瘍のいづれの場所に於ても、ベリストンN連続注射群がX線單獨照射群に比して減少が少く、又恢復も速かで顯著な差を示した。これは明かにX線作用をベリストンNが減弱させたものと思われる。PNA-P等についての成績は省略する。

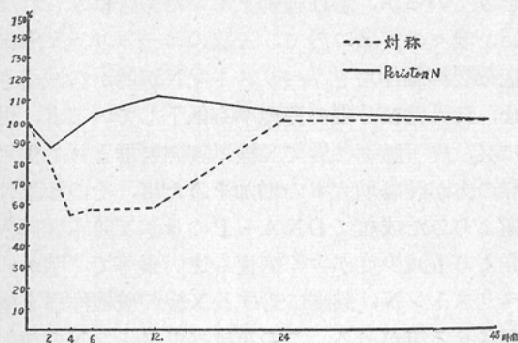
第9図 X線照射担癌マウス肝臓のDNA値に及ぼす影響



第10図 X線照射担癌マウス脾臓のDNA値に及ぼす影響



第11図 X線照射皮下腫瘍のDNA値に及ぼす影響



III. 考 按

ペリストンNは血液と等張性の黄色弱粘性、弱酸性 (pH = 6) の液で、その組成は次の通りである。

ポリビニールピロリドン	
(平均分子量 12,600)	6.0 g
鹽化ナトリウム	0.55 g
鹽化カリウム	0.042 g
鹽化カルシウム	0.05 g
鹽化マグネシウム	0.0005 g
重炭酸ナトリウム	0.023 g
蒸留水を加えて	全量 100.0cc.

この組成中のPVPが血中を循環する各種物質のみならず、或種藥物や色素類等をも吸着結合し、而も既に組織内に顆粒として沈着し、抑留されている色素も再び動員して腎を介して排出せしめる事を H. Bennhold¹⁾ と R. Schubert²⁾ 等により證明せられている。かくの如き作用により現在迄多數の物質、例えば傳染病 (破傷風、ジフテリヤ、猩紅熱、チフス、赤痢、肺炎等)、各種中毒症の中毒状態、火傷や放射線照射による中毒、各種藥劑の副作用等の解毒に用いられ、又、浮腫の脱水や代用血液にも臨用上使用されつゝある。然し乍ら放射線防護作用についての文獻をみると前述した如く賛否相半ばしている現状であり、又、悪性腫瘍の解毒にペリストンNを使用した報告は見出されない。我々は昨年来、悪性腫瘍の放射線治療に際し充分な病巣線量を與えるための有効な補助療法に就て種々検討しているが、その1つとしてペリストンNをとりあげた次第である。

我々の實驗結果を眺めるに、ペリストンNの皮下注射に於てエールリッヒ癌の細胞分裂に殆ど影響を與えない事は、ペリストンNが基礎代謝測定及び Warburg 法による赤血球並びに組織切片の呼吸實驗で酸化機轉や酵素反應に影響を及ぼさないと云う實驗報告¹¹⁾によつても肯けられる事で、本劑自体には細胞分裂抑制作用はない事が分る。この事はペリストンN注射により肝、脾、腫瘍の核酸代謝に殆ど影響を與えなかつた事でもうかがわれると思う。

次にエールリッヒ癌腹腔内移植マウスにペリストンNを9日間連続注射してその体重曲線を對照と比較してみるに、若干の体重増加率の低下をみたのであるが、この体重増加は勿論、ペリストンNに

あり、ペリストンNを照射直前又は直後に注射せぬ限り、さして放射線の直接作用の減弱は来さないであろう。第2に大量放射線照射或は毒性の強い抗癌剤との併用に利用する場合である。J. Becker, H. Kirchberg⁵⁾はコルヒチンとペリストンNを併用する事により、コルヒチンのラッテに及ぼす致死率をやゝ減弱させると云う報告をしている。又、悪性腫瘍の放射線治療に於て、照射量と共に照射期間が重大な因子をなし、短期間に十分な病巣線量を與えたと云う傾向になりつゝある時に、ペリストンNの使用方法によつては、本剤の癌毒素減弱の作用と相まって悪性腫瘍の治療に1つの武器が加えられたと云つても過言ではなからう。

IV. 結 論

1) ペリストンN注射はエールリッヒ癌細胞分裂には直接影響を與えないが、本剤の連続注射によりエールリッヒ癌水腫マウスの体重増加率（腹水滯溜率）が対照群よりもやゝ低下し、生存日数もやゝ延長する傾向がみられるので、或は癌毒素の排出をペリストンNが促進するのではないかと考えられる。しかし、皮下腫瘍マウスの肝、脾、腫瘍の核酸代謝には影響が見出されない。

2) ペリストンN注射はX線700r全身照射マウスの体重減少率を対照群よりも軽減し、生存日数を延長する事より、X線防護作用があると考え

られる。

3) ペリストンN注射はX線のエールリッヒ癌細胞分裂抑制作用を明かに減弱させる。又、皮下腫瘍にペリストンN注射とX線照射の併用を行うとX線單獨照射よりも腫瘍の發育が増す。核酸の定量に於てもペリストンN注射はX線照射による肝、脾、腫瘍のDNA量の減少を抑制し恢復を早める傾向にある。

以上の結果により直接ペリストンNを悪性腫瘍の放射線治療に使用する事は出来ないが、放射線宿酔、或はコルヒチン等の毒性の強い抗癌剤との併用療法に際して使用出来る可能性がある。

終りに阿武教授の御指導、御校閲を深謝します。

文 献

- 1) H. Bennhold: Dtsch. med. Wschr. 76, 47, 1951. — 2) R. Schubert: Dtsch. med. Wschr. 78, 47, 1951. — 3) H. Burger, H. Grabinger, J. Lehmann: Strahlenther. 95, 399, 1954. — 4) K. Peters, H. Burger: Naturw. 41, 261, 1954. — 5) J. Becker, H. Kirchberg: Strahlenther. 98, 343, 1955. — 6) H. Burger: Strahlenther. 98, 348, 1955. — 7) 奥孝行: 日本医放会誌(抄), 16, 287, 1956. — 8) 片山, 中島: 日本医放会誌(抄), 16, 286, 1956. — 9) 小笠原, 中村: 日本医放会誌(抄), 16, 286, 1956. — 10) 梅沢: ザルコマイシン, 医学書院, 51, 1955. — 11) ペリストン N, 吉富製薬バイエル薬品部パンフレット, 4, 1955. — 12) K. Peters: Strahlenther. 98, 351, 1955.

The Influence of Periston-N on the Ehrlich Carcinoma, and on the Effect of X Irradiation to it.

By

Takayoshi Shima M.D. Kiyoshi Yano
and Junnosuke Nagae

Department of Radiology, Tottori University School of Medicine.

(Director: Prof. Y. Anno M.D.)

We examined if Periston-N is available on x-ray therapy of malignant tumor patients by following experiments with Ehrlich carcinoma mice.

1) The mitotic rate of Ehrlich ascites carcinoma is not influenced directly by Periston-N injection. The body weight (almost equally to the ascites quantity) of

carcinoma mice is increased with repeated Periston-N injections slightly less than that of the non-injected control mice, and their survival periods are prolonged slightly more than that of control group. From this fact, we think that Periston-N injection stimulates the excretion of cancer toxine from carcinoma mice to some extent. But the DNA and PNA contents of the subcutaneous tumor, the liver and the spleen of the Ehrlich carcinoma mice are not influenced by Periston-N injection.

2) By Periston-N injection, the survival periods of the mice, which whole body x irradiated with 700r, are prolonged and their body weights are decreased slightly less than those of the non-injected control mice. From this fact, we can recognize Periston-N has the protective effect for x irradiation.

3) The reduction of mitotic rate of ascites carcinoma cells of mice, caused by x irradiation, is markedly weakened by Periston-N injection, and the growth of subcutaneous tumor of Ehrlich carcinoma is increased more by combined application of x irradiation and Periston-N injection than by sole application of each.

The reduction of the DNA content in liver, spleen and subcutaneous tumor of Ehrlich carcinoma, caused by x irradiation, is inhibited and recovered rapidly by Periston-N injection.

From the above results, we can not immediately apply Periston-N to x-ray therapy of malignant tumor patients, but recognize possibilities of application to the treatment of the radiation sickness and the combined application of radiation and highly poisonous anti-tumor agents as Colchicine.