

Title	放射線の体内, 体外照射並びにナイトロミン投与が組織カタラーゼ活性値に及ぼす影響について
Author(s)	高橋, 貞一郎
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1960, 20(3), p. 685-704
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19365
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

特別掲載

放射線の体内, 体外照射並びにナイトロミン投与
が組織カタラーゼ活性値に及ぼす影響について

東京慈恵会医科大学放射線医学教室

副手 高橋 貞一郎

(昭和35年5月25日受付)

目次

- I 緒言
- II カタラーゼの化学的本態と作用機転
- III カタラーゼの分布
- IV カタラーゼ活性値測定法
- V 無処置マウス組織カタラーゼ活性値の個体差及び日差について
 - a 使用動物
 - b 肝臓及び腎臓の組織採取部位
 - c 結果
- VI 無処置マウスの組織採取部位の相違によるカタラーゼ活性値の差違について
 - a 使用動物と組織採取部位
 - b 結果
- VII 無処置マウスの体重と脾臓重量との関係について
 - a 検査方法
 - b 結果
- VIII X線全身一時照射による組織カタラーゼ活性値の変動について
 - a 実験方法
 - b 実験結果
 - 1) 体重の変動について
 - 2) 脾臓重量の変動について
 - 3) 肝臓カタラーゼ活性値の変動について
 - 4) 腎臓カタラーゼ活性値の変動について
 - c 小括
- IX ³²P 腹腔内投与による組織カタラーゼ活性値の変動について
 - a 実験方法
 - b 実験結果
 - 1) 体重の変動について
 - 2) 脾臓重量の変動について
 - 3) 肝臓カタラーゼ活性値の変動について
 - 4) 腎臓カタラーゼ活性値の変動について
 - c 各組織の蓄積線量について
 - d D・D系雄性成熟健常マウスの体重に対する各臓器比について
 - e 小括
- X ¹³¹I 腹腔内投与による組織カタラーゼ活性値の変動について
 - a 実験方法
 - b 実験結果
 - 1) 体重の変動について
 - 2) 脾臓重量の変動について
 - 3) 肝臓カタラーゼ活性値の変動について
 - 4) 腎臓カタラーゼ活性値の変動について
 - c 甲状腺組織の蓄積線量について
 - 1) ¹³¹I のβ線組織平衡照射による甲状腺の推定線量率及び推定蓄積線量について
 - 2) ¹³¹I のγ線照射による甲状腺の蓄積線量について
 - d 小括
- XI ナイトロミン腹腔内投与による組織カタラーゼ活性値の変動について
 - a ナイトロミンの化学構造, 作用機構及び毒性について
 - b 実験方法
 - c 実験結果
 - 1) 体重の変動について

- 2) 脾臓重量の変動について
- 3) 肝臓カタラーゼ活性値の変動について
- 4) 腎臓カタラーゼ活性値の変動について

d 小括

XII 総括及び考按

XIII 結論

文献

I. 緒言

酵素に及ぼす放射線の影響を研究した業績は多い。

特に Dale が1940年以來、間接作用に基礎を置いて行つたカルボキシペプチダーゼのX線照射による阻害作用の実験、又更に稀釈効果 (Dilution effect), 酸素効果 (Oxygen effect) 及び保護効果 (Protective effect) についての研究成果がこの分野に於いて果した功績は著しい。

又 Holmes 等による持続効果 (After effect) の研究があるが、その他 Lea, Barron, Patt, Forssberg, Roth, Ludwig, Feinstein, Ross, Brandt, Collinson 等の業績が出されている。

本邦に於いても、堀, 小林, 田中及び波多野。当教室に於ては五味, 山田, 大友, 宇都宮等の業績がある。

以上の研究は多少の差こそあれ *in vivo* 及び *in vitro* のいずれに於いても、放射線は酵素活性を阻害することを認めている。

而して放射線の酵素活性阻害の機構に関しては、*in vitro* でも特に乾燥状態にある酵素は Lea 等の放射線直接作用により、又水溶液中酵素の失活は Dale 等により放射線間接作用から理論的に説明されるが、*in vivo* の酵素活性の阻害に関しては放射線の二次的作用を考慮に入れなければ合理的な考察が出来ない。

而して二次効果の差は放射線の線質、照射部位、照射方法の相違によることを特に注意しなければならない。

本実験に於いては此の三点を考慮して、D・D系雄性成熟マウスを用い、X線 (外部照射) ^{32}P 及び ^{131}I (内部照射) により、各放射線照射後の組織カタラーゼ活性値の変動につき検索し、いさゝ

か興味ある知見を得たので此処に報告する。

尙放射線類似作用を有するナイトロミンを使用し、放射線との比較検討を行つた。

又個体全体に及ぼす放射線及びナイトロミンの影響をみるため、体重並びに脾臓重量の変動の測定を行つた。

II. カタラーゼの化学的本態と作用機転

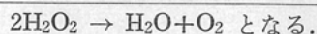
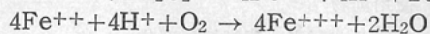
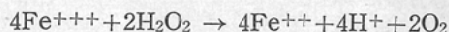
カタラーゼは H_2O_2 に作用し、之を H_2O と O_2 とに分解する酵素で、酸化還元酵素ではなく、その補助酵素の一種である。

その作用は HCN で抑制されるが、 CO には影響されない。結晶として得られ、Fe プロトポルフィリンに蛋白の結合したものであることが確められており、Fe は3価の形で存在している。

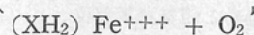
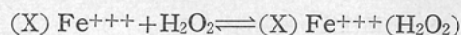
その作用機転には諸説がある。

i) Keilin 及び Hartree の説

三価及び二価のポルフィリン鉄を含むカタラーゼを夫々 Fe^{+++} , Fe^{++} で表わせば

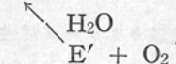


ii) Lemberg の説



(X) はカタラーゼの蛋白部分における水素受容基を表わしている。

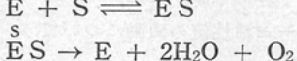
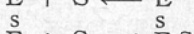
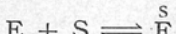
iii) George の説



E はカタラーゼを表わしている。

iv) その他の説

小倉, 殿村, 日野等によれば



E は遊離のカタラーゼ、 $\overset{\text{S}}{\text{E}}$ は E の蛋白部分に1分子の過酸化水素の結合したものを表わす。

以上の各説とも完全にその作用機転を説明する

ものでは無い様であるが一般には小倉、殿村、日野等の説が用いられる。

III. カタラーゼの分布

殆ど総ての呼吸する細胞中に存在するが、嫌気性のものにも全くないと云えぬし、カタラーゼ含量と呼吸の強さは必しも平行しない。動物組織では肝臓、腎臓、副腎及び脾臓等に多く存在し、血液では血球中にその殆どが含まれている。

細胞内のカタラーゼの存在部位は Holter によれば核には少く細胞質ヒアロプラズマに多く含まれていると云われている。

IV. カタラーゼ活性値測定法

比較的カタラーゼ純度の高い場合の酵素活性値の測定法としては Euler 及び Josephon の $KMnO_4$ 滴定法が多く用いられ、比較的カタラーゼ純度が低いときや、着色した酵素剤を用いる場合には沃度法、検圧法等が行われる。

なお分光的な測定法としては Chance の rapid flow 及び Beero 等の方法がある。又ポーログラフによる H_2O_2 を直接定量する方法も短時間の反応速度の測定に用いられる。しかしこれ等の方法は、いずれも純粋なカタラーゼを用いる場合に有効であつて、不純な酵素剤には適当でない。又過硼素酸塩を基質とする測定法も考案されているが反応初期のカタラーゼの失活が甚だしく定量法としては適していない。

本実験に於ては Euler-Josephon の $KMnO_4$ 滴定法を組織カタラーゼ定量法に応用した斎藤氏微量定量法により活性値を測定した。

実験動物 (D・D 系雄性健常マウス) を断頭した後、すみやかに肝臓、腎臓を摘出し、Torsion balance を用い、夫々の 100mg を取り、乳鉢で充分摺り潰した後 $M/15$ 磷酸緩衝液 10cc を加えピペーターにて洗い出し、氷室に於て 1 時間浸出した

ものの上清を酵素抽出液とし、次いでこの酵素抽出液 1cc を pH 6.8 の磷酸緩衝液を溶媒とする $N/25 H_2O_2$ 5cc に $0^\circ C$ で 1 分間作用させた後 2cc のマイクロピレットを用いて $N/10 KMnO_4$ で滴定し残存する H_2O_2 の量を知ることによつてカタラーゼ活性値を測定した。

即ち此の $KMnO_4$ 液の消費量を acc, 1cc の酵素自身の消費する $KMnO_4$ 液の消費量を a'cc, 分解前の H_2O_2 に対応する $KMnO_4$ 液の量を bcc とすれば求めるカタラーゼ活性値は

$$\frac{10+0.1}{0.1} \log \frac{b}{a-a'} = K.f.$$

によつて表わされる。

V. 無処置マウス組織カタラーゼ活性値の個体差及び日差について

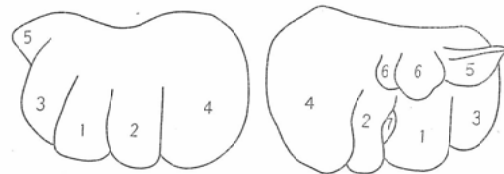
a. 使用動物

生後40日体重20g 前後の成熟雄性 D・D 系マウス35匹を無選擇に7群にわけ、7日間経日的に1群5匹づつを実験に供した。

b. 肝臓及び腎臓の組織採取部位

肝臓は横隔膜に密接しており、凸隆した横隔膜面と凹んだ内臓面とをもち切痕により内・外側・左・右葉の4葉に分葉し、内臓面には尾状葉(尾状突起、乳頭突起)がある。内側左、右葉の間に胆嚢がある。

図1 横隔膜面、内臓面



1 内側右葉 2 内側左葉 3 外側右葉
4 外側左葉 (5 尾状突起 尾状葉 6 乳頭突起) 尾状葉 7 胆嚢

表1 正常マウス肝臓及び腎臓カタラーゼ活性値の日差及び個体差

採取臓器	日	1	2	3	4	5	6	7	平均値
肝臓 K. f.		73.1	73.9	69.8	72.1	74.3	74.7	69.7	73.9
腎臓 K. f.		40.4	37.8	39.7	41.2	39.9	39.4	38.3	39.5

表2 無処置マウスの肝臓外側左葉中心部と同葉辺縁部の組織カタラーゼ活性値の比較

個体番号 採取部位	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均値
中心部K.f.	65.7	63.2	64.4	73.3	78.7	63.1	63.6	76.0	70.9	74.2	69.3
辺縁部K.f.	62.6	65.2	63.0	73.9	70.7	63.1	63.6	69.1	70.1	74.5	65.3

表3 無処置マウス左, 左腎臓カタラーゼ活性値の比較

個体番号 採取部位	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	平均値
右腎臓	48.3	34.0	42.4	40.5	44.8	35.0	33.2	41.4	39.0	51.7	41.0
左腎臓	47.2	36.7	37.5	38.9	44.6	37.1	34.8	41.2	39.0	48.1	40.5

外側左葉は最大で且もその採取に当り胆嚢部を傷ける事が少ないので, 同葉の内側中心部に近い組織を採取して実験した。

腎臓は後腹膜腔に接して背側に附着し, 而して前面に帯黄色の腎上腺がある。実験に際しては此の帯黄色状体を取り去った右側腎臓を使用した。

c. 結果

斎藤氏微量測定法による組織カタラーゼ活性値の日差及び個体差については, 斎藤, 小林, 大友等によるダイコクネズミの血液カタラーゼについての報告がある。

表1の各欄の値は一群5匹の平均値を示しているが, マウスの組織カタラーゼも肝臓, 腎臓については, ダイコクネズミの血液カタラーゼの場合の様に大きな変動を示していない。

VI. 無処置マウスの組織採取部位の相違によるカタラーゼ活性値の差異について

a. 使用動物と組織採取部位

前記 D・D 系雄性マウス10匹の肝臓及び左, 右腎臓を摘出した。

肝臓は外側左葉中心部と同葉辺縁部を採取し, 又腎臓は左, 右両側につき組織カタラーゼ活性値を測定し比較検討した。

b. 結果

肝臓カタラーゼ活性値については中心部と周辺部に於て差違があると云う報告が多い。

マウスに於ては, 表2に示す如くわずかに中心部が辺縁部より活性値が高いが有意な差とは考え

られない。

左, 右腎臓カタラーゼ活性値については著明な差違を認めない。

此の両者の結果から肝臓では中心部でも辺縁部でも, 腎臓では左, 右側いずれでも採取部位による大きな差違は無いと考えられるが, 本実験では可能なかぎり, 前述した如く肝臓では外側左葉中心部, 腎臓は右側を採取し組織カタラーゼ活性値測定に供した。

VII. 無処置マウスの体重と脾臓重量との関係について

a. 検査方法

X線外部照射及び ^{32}P , ^{131}I 内部照射の各実験

図2 使用D・D系マウス体重分布

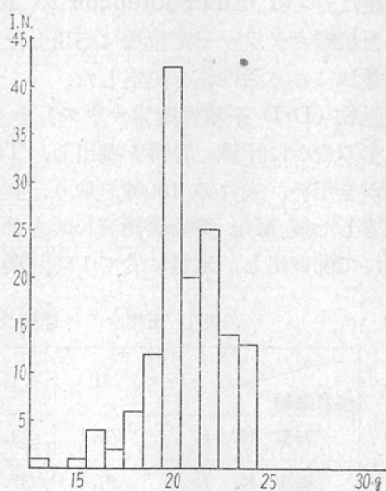
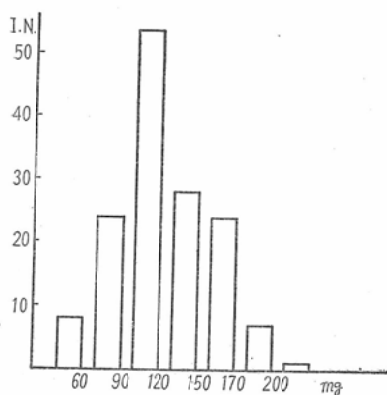


図3 使用D・D系マウス脾重量分布



群に於て、対照として使用した D・D 系雌性健常マウス 144匹の体重及脾臓重量の測定結果を集計してヒストグラムで表示した。

b. 結果

放射線照射後に於ける脾臓組織の反応は著明で、その重量の減少は放射線照射量に従つて直後から変動が見られ、此れが放射線照射の生体に与える影響の良き指標となると考えられる。

又放射線の各作用の総合的な影響の反応を示すものとして、体重の変動があり、此の両者の検査にあつては、正常マウスについてその体重と脾臓重量の関係を知らなければならぬ。

本実験に於ては比較的体重の一定した D・D 系マウスを使用したにもかかわらず、かなりの脾臓重量に、ばらつきがあつた。ヒストグラムより体重20g前後の場合、50mgより170mg迄の重量の脾臓は正常と考えられた。

VIII. X線全身一時照射による組織カタラーゼ活性値の変動について

a. 実験方法

D・D 系雌性健常マウス 200 匹を無選擇 4 群にわけ、1 群50匹を対照群とし、他 3 群を X線照射群とした。X線照射群には各々 100r, 350r, 700 r の X線全身 1 回照射を行つた。

照射条件は管電圧 180kVp, 管電流15mA 濾過板 0.7 mmCu + 0.5mmAl, 皮膚焦点間距離40 cm, 分レントゲン48.6rを使用した。

X線照射後7日迄経日的に、以後10日目、13日目に各群ともそれぞれ無選擇に5匹をえらび、体重測定を行い、断頭して肝臓及び腎臓を摘出、カタラーゼ活性値を測定し、併せて脾臓を摘出し、その重量を測定した。

b. 実験結果

1) 体重の変動について

表4に示す如く 100r 照射群は対照群に比べ変動が無く、350r 照射群に於ては照射後3日迄変動を見、4日目より減少し、4日目及び7日目に此の群での最低値16.4gを示して以後恢復している。700r 照射群では、照射後1日目より食欲不振が著明で下痢等の症状が見られ、体重の減少を来たし、4日目に各群での最低値14.4gを示し、5日目に全例死亡している。

尙本実験に使用した D・D 系雌性マウスの X線による LD₅₀ 30は 420r 前後と考えられる。

2) 脾臓重量の変動について

表5に示す如く、対照群に比較して 100r 照射群は、X線照射後第1日目に50.2mgの此の群での

表4 X線照射後のマウス体重

照射量 \ 日	1	2	3	4	5	6	7	10	13
対 照	18.8	19.5	19.5	18.8	19.0	20.5	19.0	20.8	21.8
100r	20.8	21.2	19.8	20.2	20.4	19.8	19.2	20.8	21.8
350r	18.8	20.6	18.2	16.4	17.0	17.2	16.4	18.8	18.8
700r	18.4	17.4	14.6	14.4					

各欄の値は対照群4匹、実験群5匹の平均体重を示している(単位 g)

表5 X線照射後のマウス脾臓重量

照射量 \ 日	1	2	3	4	5	6	7	10	13
対 照	108.0	109.2	122.2	124.0	123.5	104.2	104.2	138.5	129.5
100r	50.2	74.2	65.4	78.4	73.4	79.0	100.4	128.2	115.2
350r	45.2	25.2	19.0	19.8	19.4	19.8	41.6	131.4	122.1
700r	34.6	27.6	16.2	11.4					

各欄の値は対照群4匹, 実験群5匹の平均脾臓重量を示している(単位mg)

表6 X線照射後の肝臓カタラーゼ活性値

照射量 \ 日	1	2	3	4	5	6	7	10	13
対 照	70.6	70.4	68.7	69.0	66.5	62.6	71.5	68.9	65.1
100r	73.6	70.4	70.5	62.0	63.4	61.2	61.2	66.4	77.8
350r	70.4	68.6	60.2	41.5	36.5	42.2	46.0	53.9	69.1
700r	56.4	65.8	68.9	38.0					

各欄の値は対照群4匹実験群5匹の平均肝臓カタラーゼ活性値を示す。

最低値を示し、以後経日的に恢復して、7日目には対照値に復している。

350r照射群は照射後急速にその重量を減じて、3日目に此の群での最低値19.0mgを示し、7日目以後に急速に又重量をまして、個体によつては200mg以上の値を示すものがあり、各個体間の重量比は非常にばらばらな値を示してその平均値は対照群と、ほぼ同様な値になる。

700r照射群に於ては、照射後第1日目より重量は減少し、4日目全例死亡する前日に全群の最低値11.4mgを示すにいたる。この値は正常脾重量の約1/10の重量である。

3) 肝臓カタラーゼ活性値の変動について

表6に示す如く100r照射群は対照群に比較して変動を認めない。

350r照射群に於ては、3日目より減少が見られ5日目にはすべての群での最低値36.5を示し、以後徐々に恢復の傾向にあり、13日目には対照値に復している。

700r照射群に於ては、第1日目より減少が見られ、4日目に此の群での最低値38.0を示してい

る。

4) 腎臓カタラーゼ活性値の変動について

表7に示す如く対照群に比較して100r照射群は変動が無い。

350r照射群は肝臓カタラーゼ活性値の変動で見られたと同様3日目より減少を示し、6日目に此の群での最低値28.2を示し、以後恢復して10日目には対照値に復している。

700r照射群は第1日目より減少するが、以後急激にその活性値を減じて、4日目に全群での最低値24.5を示すにいたる。

c. 小括

X線外部照射後の肝臓及び腎臓カタラーゼ活性値並びに体重及び脾臓重量の減少度は線量の増加とともに増大した。

D・D系マウスに於ては生体組織カタラーゼ活性値は350r全身1回照射で減少が見られる。

肝臓カタラーゼ活性値は350r照射で2日目、腎臓カタラーゼ活性値は1日目に障害があり、700r照射では、肝腎共カタラーゼ活性値は4日目で著明な変化が起る事が認められた。

表7 X線照射後の腎臓カタラーゼ活性値

照射量 \ 日	1	2	3	4	5	6	7	10	13
対 照	36.9	44.1	45.4	39.1	37.3	41.4	37.0	36.8	39.7
100r	43.4	39.1	37.2	36.1	41.4	40.6	41.3	34.3	36.6
350r	31.9	36.2	34.5	29.3	28.8	28.2	32.1	41.3	39.8
700r	31.9	27.2	26.4	24.5					

各欄の値は対照群4匹実験群5匹の腎臓カタラーゼ活性値を示している。

体重は350r照射群では照射後1日目に変動が起り、700r照射群では3日後に著明に減少する。

脾臓重量は100r照射群に於ては照射後1日目に減少を示し、350r照射群に於ては照射後3日目に著明な脾臓の縮小がみとめられた。

IX. ^{32}P 腹腔内投与による組織カタラーゼ活性値の変動について

a. 実験方法

D・D系健全成熟雌性マウス200匹を無選擇に4群にわけ、1群50匹を対照群とし、他3群を ^{32}P 投与群とした。

^{32}P は放射性同位元素協会から配布された $\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$ を生理的食塩水にて稀釈し、 ^{32}P 投与群に夫々10 $\mu\text{C/g}$ 、1 $\mu\text{C/g}$ 、0.1 $\mu\text{C/g}$ あたりを腹腔内に1回投与した。

投与後7日迄は経日的に、以後は10日目、13日目に体重測定を行い、ついで断頭して肝臓及び腎臓を摘出し組織カタラーゼ活性値を測定し、併せて脾臓重量を計測した。

b. 実験結果

1) 体重の変動について

表8に示す如く対照群に比較して0.1 $\mu\text{C/g}$ 腹腔内投与群は著明な変動を見なかつた。

1.0 $\mu\text{C/g}$ 投与群は3日目より軽度の減少を示し、5日目には対照値に恢復した。

10.0 $\mu\text{C/g}$ 投与群は1.0 $\mu\text{C/g}$ 投与群と同様3日目より減少を示し、以後多少の変動を示して減少し、13日目には全群の最低値15.4gを示すにいたつた。

10.0 $\mu\text{C/g}$ 投与群は20日前後に全例食欲不振、下痢症状を呈して死亡した。

2) 脾臓重量に与える影響について

表9に示す如く0.1 $\mu\text{C/g}$ 投与群に於ては対照群に比較して著明な変動を認めない。

1.0 $\mu\text{C/g}$ 投与群は投与後第1日目より軽度の減少を示し、6日目迄変動を続けて、7日目に対照値に復している。

10.0 $\mu\text{C/g}$ 投与群は1日目より減少が見られ6日目に全群での最低値21.8mgを示し以後やゝ恢復の傾向があるも著明でない。

3) 肝臓カタラーゼ活性値の変動について

表10に示した如く対照群に比較して0.1 $\mu\text{C/g}$

表8 ^{32}P 腹腔内投与後の体重変動(単位g)

投与量 \ 日	1	2	3	4	5	6	7	10	13
対 照	20.4	20.4	21.0	20.7	20.2	21.2	21.0	20.2	21.5
0.1 $\mu\text{C/g}$	20.3	20.0	20.0	20.4	20.6	20.5	20.6	20.6	21.8
1.0 $\mu\text{C/g}$	20.6	19.8	18.8	18.6	20.0	19.6	19.6	20.4	20.2
10.0 $\mu\text{C/g}$	20.0	19.6	18.8	18.6	16.8	18.6	18.4	16.2	15.4

各欄の値は対照群4匹実験群5匹の平均体重を示している。

表9 ^{32}P 腹腔内投与後の脾臓重量 (単位mg)

日 投与量	1	2	3	4	5	6	7	10	13
対 照	108.0	125.5	118.5	108.7	124.0	129.0	117.0	117.5	121.2
0.1 $\mu\text{C/g}$	118.6	116.2	120.0	107.2	112.4	114.6	117.6	111.4	109.8
1.0 $\mu\text{C/g}$	98.2	95.2	85.8	94.2	88.0	96.8	101.2	116.0	112.8
10.0 $\mu\text{C/g}$	63.4	48.6	38.2	31.0	24.0	21.8	30.8	45.8	47.6

各欄の値は対照群4匹実験群5匹の平均脾臓重量を示している。

表10 ^{32}P 腹腔内投与後の肝臓カタラーゼ活性値の変動

日 投与量	1	2	3	4	5	6	7	10	13
対 照	72.0	68.8	68.0	70.1	70.7	65.5	69.3	71.6	71.2
0.1 $\mu\text{C/g}$	70.0	71.2	69.8	70.1	71.0	68.0	66.4	70.3	69.3
1.0 $\mu\text{C/g}$	57.4	58.2	51.0	54.5	60.8	65.1	63.2	69.2	70.8
10.0 $\mu\text{C/g}$	54.5	58.3	50.9	60.8	50.3	58.0	52.9	28.5	18.9

各欄の値は対照群4匹実験群5匹の平均肝臓カタラーゼ活性値を示している。

表11 ^{32}P 腹腔内投与後の腎臓カタラーゼ活性値の変動

日 投与量	1	2	3	4	5	6	7	10	13
対 照	39.5	38.5	39.4	38.5	41.0	39.3	40.0	37.9	40.7
0.1 $\mu\text{C/g}$	40.2	40.3	39.2	38.5	38.6	39.0	38.6	40.0	42.0
1.0 $\mu\text{C/g}$	38.0	39.0	38.0	39.1	40.1	38.0	39.1	41.0	40.1
10.0 $\mu\text{C/g}$	41.1	39.5	43.1	36.9	34.7	33.1	29.9	26.5	25.1

各欄の値は対照群4匹実験群5匹の平均腎臓カタラーゼ活性値を示している。

投与群は著明な変動を認めない。

1 $\mu\text{C/g}$ 投与群は投与後1日目より減少の傾向を示して、3日目に此の群での最低値51.0を示し以後徐々に回復し、6日目にはほぼ対照値に復している。

10.0 $\mu\text{C/g}$ 投与群は 1.0 $\mu\text{C/g}$ 投与群と同様投与後1日目より活性値の減少を認め、7日目以後急激に減少し、13日目に全群の最低値18.9を示した。

4) 腎臓カタラーゼ活性値の変動について

表11に示す如く対照群に比較して 0.1 $\mu\text{C/g}$ 投

与群及び 1.0 $\mu\text{C/g}$ 投与群は著明な変動が無い。

10.0 $\mu\text{C/g}$ 投与群は4日目より活性値の低下が見られ、以後徐々に減少し、13日目に全群の最低値25.1を示すにいたる。

C. 各組織の蓄積線量について

β 粒子を放出する放射性同位元素が組織内に均等に分布し照射平衡にあると仮定すれば、問題とする組織の蓄積線量は次の様に算出される。

C ($\mu\text{C/g}$)……問題としている組織中の R.I. の最初の濃度

E_{β} (MeV)……R.I. より放出される β 粒子の平

均エネルギー

1 μc は毎秒 3.7 × 10⁴ の原子崩壊に相当するから、組織 1 g につき放出されるエネルギーは

$$3.7 \times 10^4 C \cdot \bar{E}_\beta \text{ (MeV/sec} \cdot \text{g)}$$

この R.I. の崩壊常数を λ とすれば、t 時間 (単位 sec) の濃度は Ce^{-λt} (μc/g) であるから、t=0~t の間に吸収されるエネルギーは

$$\begin{aligned} D_\beta(t) &= \int_0^t 3.7 \times 10^4 C e^{-\lambda t} \bar{E}_\beta dt \\ &= \frac{3.7 \times 10^4 C \bar{E}_\beta}{\lambda} (1 - e^{-\lambda t}) \\ &= 5.34 \times 10^4 C \bar{E}_\beta T (1 - e^{-\frac{0.693t}{T}}) \text{ (MeV/g)} \end{aligned}$$

但し T (= $\frac{0.693}{\lambda}$) は半減期 (単位 sec)

更に完全に崩壊するまでに吸収するエネルギーは t = ∞ とおけば

$$D_\beta(\infty) = 5.34 \times 10^4 C \bar{E}_\beta T \text{ (MeV/g)}$$

$$D_\beta(t) = D_\beta(\infty) (1 - e^{-\frac{0.693t}{T}}) \text{ (MeV/g)}$$

組織 1 g 中に 1 rep を生ずるに必要なエネルギーは 93 エルグであるから

$$\begin{aligned} D_\beta(\infty) &= \frac{4.61 \times 10^9}{93 \times 6.25 \times 10^5} \times C \bar{E}_\beta T \\ &= 79.3 C \bar{E}_\beta T \text{ (rep)} \end{aligned}$$

但し 1 (エルグ) = 6.25 × 10⁵ (MeV) とし、T の単位を day にとる。

$$(5.34 \times 10^4 \times 60 \times 60 \times 24 = 4.61 \times 10^9)$$

但しある特定の組織より R. I. が失われて行くには物理的崩壊の他に生物学的過程として生理的な代謝排泄などがある故式中の T の代りに有効半減期を用いると、この場合には C は一定でなく、最初の濃度を Co とすれば

C = Coe^{-λ_bt} 従つて

$$\begin{aligned} D_\beta(t) &= 3.7 \times 10^4 Co \bar{E}_\beta \int_0^t e^{-\lambda_b t} e^{-\lambda t} dt \\ &= 3.7 \times 10^4 Co \bar{E}_\beta \left(\frac{1}{\lambda_b + \lambda} \right) e^{-(\lambda_b + \lambda)t} \end{aligned}$$

今 λ_b = $\frac{0.693}{T_b}$, $\frac{1}{T_{eff}} = \frac{1}{T} + \frac{1}{T_b}$ とすれば

$$\lambda_b + \lambda = \frac{0.693}{T_{eff}}$$

であるから上式は次の様になる。

$$D_\beta(t) = 5.34 \times 10^4 Co \bar{E}_\beta T_{eff} (1 - e^{-\frac{0.693t}{T_{eff}}})$$

T_b……生物学的半減期 (biological half-life)

T_{eff}……有効半減期 (effective half-life)

今 1.0 μc/g 投与群について身体全体の最初の線量率及び各組織の蓄積線量を計算すれば、最初の線量率は

$$\begin{aligned} 3.7 \times 10^4 C \bar{E}_\beta &= 3.7 \times 10^4 \times 1 \times 0.695 \text{ (MeV/sec} \cdot \text{g)} \\ &= 0.027 \text{ (rep/min)} \end{aligned}$$

C = 1.0 (μc/g), $\bar{E}_\beta = 0.695$ (MeV), T_{eff} = 14 各組織の蓄積線量は

$$D_\beta(t) = 7.93 \times Co \times 0.695 \times 14 \times (1 - e^{-\frac{0.693 \times t}{14}}) \text{ rep}$$

Co は Pecher の 24 時間後体内臓器 ³²P 蓄積比より臓器重量の割合で逆算して

0.7 μc/g ……肝臓に於ける Co

0.5 μc/g ……腎臓及び脾臓に於ける Co

0.2 μc/g ……胃腸管に於ける Co とした。

各臓器蓄積線量の変動推定値は表12に示す如きである。

d. D・D 系雄性成熟健常マウスの体重に対する各臓器比について

D・D 系雄性成熟健常マウスを体重測定後断頭

表12 ³²P 1 μc/g 1 g 腹腔内投与の各臓器蓄積線量の変動推定値

日	1	2	3	4	5	6	7	10	13
部位									
全身	39	72	104	140	167	197	227	249	368
肝臓	26	53	75	100	120	142	161	215	261
腎脾臓	19	36	53	70	84	100	113	152	184
胃腸管	4	7	10	14	16	19	22	29	36

(単位 rep)

表13 正常マウスの各臓器重量

臓器 個体番号	体重	肝臓	脾臓	腎臓		肺臓	心臓	胃腸管
				左側腎	右側腎			
1	19.2 (g)	0.8 (g)	17 (mg)	173 (mg)	160 (mg)	116 (mg)	112 (mg)	2.5 (g)
2	20.4	0.8	52	177	167	186	169	2.4
3	19.5	0.8	77	160	152	163	132	2.5
4	16.3	0.8	106	113	108	167	117	2.4
5	16.9	0.7	68	125	112	118	109	2.1
6	19.1	0.7	62	152	138	137	115	2.4
7	15.1	0.7	67	124	117	118	113	2.1
平均	18.1	0.7	72	141		144	124	2.3
				146	136			

表14 正常マウスの体重に対する各臓器重量比

臓器 個体番号	肝臓	脾臓	腎臓		肺臓	心臓	胃腸
			左側腎	右側腎			
1	4.16	0.37	0.90	0.83	0.60	0.58	13.0
2	3.92	0.22	0.86	0.82	0.91	0.83	11.8
3	4.10	0.39	0.82	0.78	0.84	0.68	12.8
4	4.29	0.65	0.69	0.66	1.02	0.72	14.7
5	4.13	0.40	0.74	0.69	0.70	0.61	12.5
6	3.66	0.32	0.79	0.72	0.72	0.60	12.6
7	4.63	0.44	0.82	0.78	0.78	0.74	13.9
平均	3.87	0.40	0.78		0.79	0.68	12.7
			0.81	0.75			

して、各臓器を摘出して重量を計測し蓄積線量の算出の参考とした。

結果は表13及び表14に示した。

e. 小括

^{32}P 腹腔内投与後に於ける内部照射では、肝臓及び腎臓カタラーゼ活性値の減少度並びに体重及び脾臓重量の減少度は投与量の増加とともに増大した。

肝臓カタラーゼ活性値は ^{32}P 腹腔内投与1日後(全身蓄積線量39rep, 肝臓蓄積線量26rep)で軽度の変動が見られ、10日後(全身蓄積線量2490rep, 肝臓蓄積線量2150 rep)で著明な減少を示した。

腎臓カタラーゼ活性値の減少は肝臓カタラーゼ活性値に比較して大線量で起り、 ^{32}P 腹腔内投与6日後(全身蓄積線量1970 rep, 腎臓蓄積線量1000 rep)で軽度の変動。13日後(全身蓄積線量

3680 rep, 腎臓蓄積線量1840 rep)で著明な減少を示す。

以上より肝臓カタラーゼ活性値の阻害は比較的早期に少線量で起り、腎臓カタラーゼ活性値の阻害は大線量しかも相当時間を経過した後に起る事が知られた。

体重の減少は投与3日後(全身蓄積線量104rep)で見られ、10日後(全身蓄積線量2490 rep)で著明となる。

脾臓重量の減少は ^{32}P 腹腔内投与1日後(全身蓄積線量39 rep, 脾臓蓄積線量19 rep)で軽度の変動を見、6日後(全身蓄積線量1970 rep, 脾臓蓄積線量1000 rep)で著明な変化が見られる事を知った。

X. ^{131}I 腹腔内投与による組織カタラーゼ活性値の変動について

表15 ^{131}I 腹腔内投与後の体重変動

日 投与量	1	2	3	4	5	6	7	10	13
対 照	22.0	21.2	19.7	19.2	21.0	21.5	22.0	21.5	22.5
0.1 $\mu\text{C/g}$	21.0	20.2	21.6	19.2	21.0	21.2	21.0	22.0	22.4
1.0 $\mu\text{C/g}$	21.8	21.0	21.0	20.8	21.0	20.0	21.4	21.4	22.2
10.0 $\mu\text{C/g}$	20.4	21.4	21.8	20.8	17.6	18.6	18.2	19.0	21.0

各欄の値は対照群4匹実験群5匹の体重平均値を示している(単位g)

表16 ^{131}I 腹腔内投与後のマウス脾臓重量

日 投与量	1	2	3	4	5	6	7	10	13
対 照	112.3	90.2	122.0	121.4	111.4	107.5	117.2	127.5	105.0
0.1 $\mu\text{C/g}$	108.8	106.2	123.8	120.2	111.8	126.2	105.0	129.6	130.4
1.0 $\mu\text{C/g}$	114.5	117.0	122.8	132.4	117.2	112.2	112.0	129.2	117.6
10.0 $\mu\text{C/g}$	78.0	94.0	93.4	82.8	64.4	115.4	87.8	93.0	88.4

各欄の値は対照群4匹実験群5匹の平均脾臓重量を示している(単位mg)

a. 実験方法

D・D 系健全常成熟雌性マウス 200 匹を無撰擇4群にわけ、1群50匹を対照群とし、他3群を ^{131}I 投与群とした。

^{131}I は放射性同位元表協会から配布された Na^{131}I を生理的食塩水にて稀釈し、 ^{131}I 投与群に夫々10 $\mu\text{C/g}$ 、1 $\mu\text{C/g}$ 、0.1 $\mu\text{C/g}$ あたりを腹腔内に1回投与した。

投与後7日目迄は経日的に以後は10日目、13日目に体重測定を行い、ついで断頭して肝臓及び腎臓を摘出し、組織カタラーゼ活性値を測定し、併せて脾重量を計測した。

b. 実験結果

1) 体重の変動について

表15に示した如く対照群に比較して0.1 $\mu\text{C/g}$ 1 $\mu\text{C/g}$ 投与群は著明な変動を示さない。

10.0 $\mu\text{C/g}$ 投与群は5日目に全群での最低値17.6gを示すが著明な変動とは云いがたく、以後徐々に回復して13日目には対照値に復している。

各群とも1カ月以内に死亡する個体を認めなかった。

2) 脾臓重量について

表16に示す如く対照群に比較して0.1 $\mu\text{C/g}$ 、1 $\mu\text{C/g}$ 投与群は変動を認めなかった。

10 $\mu\text{C/g}$ 投与群は第1日目に減少し、以後多少の増減があるが、5日目に全群の最低値64.4gを示している。

3) 肝臓カタラーゼ活性値について

表17に示す如く対照群と0.1 $\mu\text{C/g}$ 投与群との間に著明な差をみとめない。

1.0 $\mu\text{C/g}$ 投与群は1日目に軽度の減少があり以後回復している。

10.0 $\mu\text{C/g}$ 投与群は4日目より軽度の減少を示し6日目に全群の最低値59.4を示すが以後回復する。

4) 腎臓カタラーゼ活性値について

表18に示す如く対照群と0.1 $\mu\text{C/g}$ 投与群との間に著明な差をみとめない。

1 $\mu\text{C/g}$ 投与群は2日目に減少を示し、此の群での最低値28.0を示し以後回復している。

10 $\mu\text{C/g}$ 投与群も1 $\mu\text{C/g}$ 投与群と同様2日目に減少し全群の最低値24.4を示している。

表17 ^{131}I 腹腔内投与後の肝臓カタラーゼ活性値

投与量 \ 日	1	2	3	4	5	6	7	10	13
対 照	72.9	68.5	68.6	69.4	68.7	65.5	68.2	69.9	67.2
0.1 $\mu\text{C/g}$	68.2	69.1	69.8	71.2	68.6	67.2	67.2	68.7	69.5
1 $\mu\text{C/g}$	60.0	68.1	69.2	62.0	69.0	68.5	71.2	67.3	68.4
10 $\mu\text{C/g}$	73.3	76.4	71.5	62.9	59.9	59.4	60.8	71.4	70.2

各欄の値は対照群4匹実験群5匹の平均肝臓カタラーゼ活性値を示している。

表18 ^{131}I 腹腔内投与後の腎臓カタラーゼ活性値

投与量 \ 日	1	2	3	4	5	6	7	10	13
対 照	44.4	38.5	40.0	41.3	38.3	39.9	39.7	40.0	40.7
0.1 $\mu\text{C/g}$	40.3	40.2	41.0	37.4	39.1	39.7	38.1	42.1	39.7
1 $\mu\text{C/g}$	34.7	28.0	40.0	36.0	38.0	40.1	37.2	41.5	39.0
10 $\mu\text{C/g}$	38.5	24.4	43.8	42.7	36.7	34.1	45.2	38.3	42.2

各欄の値は対照群4匹実験群5匹の平均腎臓カタラーゼ活性値を示している。

表19 ^{131}I 腹腔内投与後の甲状腺の β 粒子蓄積線量

投与量 \ 日	1	2	3	4	5	6	7	10	13
10 $\mu\text{C/g}$	48	62	75	101	127	132	174	241	314
1 $\mu\text{C/g}$	6	12	16	22	27	32	36	50	62
0.1 $\mu\text{C/g}$	2	3	4	5	6	7	9	11	14

(単位 10^3 rep)

C. 甲状腺組織の蓄積線量について

1) ^{131}I の β 線組織平衡照射による甲状腺の推定線量率及び推定蓄積線量について

体重と甲状腺重量との関係はRockland Swiss mouse を用いてしらべた Wykes の研究によれば、雄では体重 28.6 ± 2.7 gで雌では体重 23.4 ± 2.3 g、甲状腺重量は雄 4.58 ± 0.87 mg、雌 4.31 ± 0.73 mgであり、甲状腺重量/体重は雄 0.016 ± 0.003 雌 0.018 ± 0.003 である。本実験に於て甲状腺に蓄積する ^{131}I 量の算定にはWykesの値を使用した。

今10 $\mu\text{C/g}$ 投与群、1 $\mu\text{C/g}$ 投与群、0.1 $\mu\text{C/g}$ 投与群のそれぞれが ^{131}I 投与量の各20%、40%、

90%を甲状腺組織に急速に蓄積かつ固定するとすれば、照射平衡にある組織の最初の線量率は

$$C \cdots \cdots 8.8 \times 10^3 \mu\text{C/g} \cdots \cdots 10 \mu\text{C/g} \text{ 投与群}$$

$$1.8 \times 10^3 \mu\text{C/g} \cdots \cdots 1 \mu\text{C/g} \text{ 投与群}$$

$$0.4 \times 10^3 \mu\text{C/g} \cdots \cdots 0.1 \mu\text{C/g} \text{ 投与群}$$

$$\bar{E}_\beta \cdots \cdots 0.205 \text{ (MeV)}$$

$$3.7 \times 10^4 \bar{C} \bar{E}_\beta = 3.7 \times 10^4 \times C \times 0.205 \text{ (MeV/}$$

$$\text{sec} \cdot \text{g}) = \frac{3.7 \times 10^4 \times C \times 0.205}{93 \times 6.25 \times 10^5} \times 60 \text{ (rep/min)}$$

$$10 \mu\text{C/g} \text{ 投与群} \cdots \cdots 0.706 \times 10^3 \text{ (rep/min)}$$

$$1 \mu\text{C/g} \text{ 投与群} \cdots \cdots 0.234 \times 10^3 \text{ (rep/min)}$$

$$0.1 \mu\text{C/g} \text{ 投与群} \cdots \cdots 0.032 \times 10^3 \text{ (rep/min)}$$

甲状腺組織の各投与量による蓄積線量は

$$D_{(g)}t = 79.3 \times C \times 0.205 \times 7.5 \times (1 - e^{-\frac{0.205 \times t}{7.5}}) \text{ rep}$$

$$T_{\text{eff}} = 7.5$$

算出した値は表19に示した如くである。

2) ^{131}I の γ 線照射による甲状腺の蓄積線量について

エネルギー E_γ (MeV) の γ 粒子が媒質 1 g に吸収された場合、二次電子の運動エネルギーは $\mu m E_\gamma = (a\sigma m + \tau m) E_\gamma + \kappa m (E_\gamma - 2m_0 C^2)$

但し $a\sigma m$, τm , κm は各媒質 1 g についてのコンプトン散乱電子吸収係数、光电吸収係数、及び陰陽電子対吸収係数であり、又 m_0 は電子の静止質量、 C は光速とする。

今媒質中の一点に 1 個の R.I. 原子があり、崩壊してエネルギー E_γ の 1 個の γ 線が放出されたとすれば、その点を中心とする半径 1 cm の球面上の一点に吸収されるエネルギーは

$$\frac{1}{4\pi} \mu m E_\gamma \text{ (MeV/g) である。}$$

従つて 1 mc の点源を考え、これより 1 cm の距離の吸収エネルギーは

$$I = \frac{1}{4\pi} \times 3.7 \times 10^7 \times \Sigma P \gamma \mu m E_\gamma \text{ (MeV/g} \cdot \text{mc} \cdot \text{sec)}$$

$$= \frac{1}{4\pi} \times 3.7 \times 10^7 \times 3600 \Sigma P \gamma \mu m E_\gamma \text{ (MeV/g} \cdot \text{mc} \cdot \text{hr)}$$

$$= 1.06 \times 10^7 \times \Sigma P \gamma \mu m E_\gamma \text{ (MeV/g} \cdot \text{mc} \cdot \text{hr)}$$

但し $P \gamma$ は R.I. 原子 1 個の崩壊につきエネルギー E_γ の γ 線が放出される割合とする。

又組織は 1 γ により約 93 エルグが 1 g に吸収される故

$$I_\gamma = \frac{1.06 \times 10^{10}}{93 \times 6.25 \times 10^5} \times \Sigma P \gamma \mu m E_\gamma$$

$$= 1.83 \times 10^2 \Sigma P \gamma \mu m E_\gamma \text{ (r/mc} \cdot \text{hr)}$$

の R.I. 半減期を T (hr) とし最初の濃度を C (mc)

とすれば $t=0 \sim t$ までの間に受ける線量は

$$D_\gamma(t) = \int_0^t I_\gamma C e^{-\frac{0.693t}{T}} dt = I_\gamma C q(r)$$

$$q = \frac{T}{0.693} (1 - e^{-\frac{0.693t}{T}})$$

今 γ 線放射体が均等な濃度 (mc/g) で分布しているとすれば、此の内部のある点の受ける線量は一般に $I_\gamma C g$ (r/hr) である。

g ……幾何学的因子 (geometrical factor)

容積 V の組織中の一点 P が容積要素 dV より受ける線量は

$$\frac{I_\gamma C e^{-\mu l}}{l^2} dV \text{ (r/hr)}$$

但し組織の密度を 1 とすれば dV 中の濃度は $C dV$, P と dV 間の距離を l , μ を組織の吸収係数とする。

容積全体としては

$$\int_V \frac{I_\gamma C e^{-\mu l}}{l^2} dV = I_\gamma C \int_V \frac{e^{-\mu l}}{l^2} dV = I_\gamma C g$$

$$\text{但し } g = \int_V \frac{e^{-\mu l}}{l^2} dV$$

今 mouse の甲状腺を半径 R の球とすれば

$$dV = 4\pi l^2 dl$$

$$g = \int_0^R \frac{e^{-\mu l}}{l^2} \times 4\pi l^2 dl = \frac{4\pi}{\mu} (1 - e^{-\mu R})$$

$$= 4\pi R \left(1 - \frac{\mu R}{2} + \frac{(\mu R)^2}{6} \right)$$

求める線量は $I_\gamma C g q$ で求める事が出来る。それ故 $10 \mu\text{c/g}$, $1 \mu\text{c/g}$, $0.1 \mu\text{c/g}$ 投与群に於て

I_γ …… 2.20 (r/mc·hr) (組織中)

C …… 各群 8.8mc/g 1.8mc/g 0.4mc/g

T_{eff} …… 7.5day …… 7.5 × 24 (hr)

g は半径 0.2cm の小球として 0.4 をとると

$$I_\gamma C g q = 2.2 \times C \times 0.4 \times \frac{7.5 \times 24}{0.693} (1 - e^{-\frac{0.693t}{7.5}})$$

算出した値は表20に示す如くである。

表20 ^{131}I 腔腹内投与後の甲状腺の γ 線による蓄積線量

日 \ 投与量	1	2	3	4	5	6	7	10	13
10 $\mu\text{c/g}$	20	40	50	70	90	110	130	170	220
1 $\mu\text{c/g}$	4	8	12	15	19	23	24	34	44
0.1 $\mu\text{c/g}$	1	2	3	4	5	6	7	9	12

(単位 rep)

d. 小括

^{131}I 腹腔内投与による内部照射では γ 線による全身照射線量は $10 \mu\text{C/g}$ 投与群に於ても、比較的少線量で、その作用の大部分は甲狀腺組織に吸収された β 線のエネルギーによつて表われると考えられるが、今回の投与量のはんいでは投与量の差による肝臓及び腎臓カタラーゼ活性値の減少並びに体重及び脾重量の減少は著明でない。

肝臓カタラーゼ活性値は ^{131}I 腹腔内投与1日後(甲狀腺の β 線蓄積線量 $6 \times 10^3 \text{rep}$ γ 線蓄積線量 4rep) で軽度な変動が見られた。

腎臓カタラーゼ活性値は ^{131}I 腹腔内投与2日後(甲狀腺の β 線蓄積線量 $12 \times 10^3 \text{rep}$ γ 線蓄積線量 8rep) で軽度な変動が見られた。

以上より β 線では 10^3rep 程度の甲狀腺蓄積線量では13日以内に於て全身の組織カタラーゼの大きな変動が無い事が知られた。

体重の減少は ^{131}I 腹腔内投与5日後(甲狀腺の β 線蓄積線量 $127 \times 10^3 \text{rep}$ γ 線蓄積線量 90rep) で軽度に見られる。

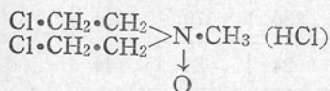
脾臓重量は ^{131}I 腹腔内投与後1日目(甲狀腺の β 線蓄積線量 $48 \times 10^3 \text{rep}$ γ 線蓄積線量 20rep) で軽度の減少を示している事が知られた。

XI. ナイトロミン腹腔内投与による組織カタラーゼ活性値の変動について

a. ナイトロミンの化学構造・作用機構及び毒性について

ナイトロミンは1949年石館教授により発見された放射線類似作用を有する制癌剤であることは周知のところである。

化学構造はメチル・ビス (β クロロエチル) アミン-N-オキサイド塩酸塩の組成を有し無臭の白色結晶又は粉末で、 $109 \sim 110^\circ\text{C}$ で熔融し、水、アルコールに溶け易く、アセトンに溶けるが、ベンゼンには溶け難い。



Methyl bis-(β -chloroethylamine)-N-oxide hydrochloride

水溶液は酸性を呈する。1%溶液のpHは略々2.8であり、pH7. 迄中和すると塩基を遊離する。この遊離塩基はナイトロジェン・マスタードと異なり、全く水溶性でありリポイドに溶解しない。

作用はそれ自身不活性な物質であるが、生体内に於ては、その中性に近い体液中で遊離の塩基となる。その水溶性の塩基は摂取せられた組織の酸化還元的環境に従つて逐次ナイトロジェン・マスタードに還元せられ、これが効力を発揮するものと考えられる。ナイトロミンの作用がナイトロジェン・マスタードに比して緩和であり、局所作用を欠きしかも効力の優れているのは、塩基の水溶性である事と還元が分裂組織によつて撰擇的に行われ得ることに基くものと推測される。

マスタードによる酵素不活性化は古くから論ぜられ、細胞組織の酵素活性度及び糖分解作用の阻害、組織の呼吸及び醗酵作用の阻止も良く知られている。

感受性の高い酵素としては Hexokinase, Creative and pyruvate phosphokinase, inorganic pyrophosphatase, Adenylic acid deaminase, check pepsin, peptidase of serum, cholin oxidase, acetyl cholinesterase 等である。

一方細胞核毒として作用し、細胞休止期核酸合成期に阻害作用を呈して、比較的僅少量で分酸が阻止され、染色体異常を発現する。

小原、徳山等はダイコクネズミを使用してナイトロミン投与後の経過を下記の如く三つに大別した。

第1期即ち注射後12~24時間以内に死亡する直接死。

第2期即ち注射後2晝夜迄は大した変化がなく経過するが、以後劇烈な下痢、痙攣を起して高度の衰弱により、大体1週間以内に死亡する。

第3期即ち1週間を経過し恢復したネズミは以後死亡しない。

佐藤等はマウスの腹腔内ナイトロミン投与による10日間のMLDは 280mg/kg LD₅₀は $187 \pm 9 \text{mg/kg}$ 、MTDは 120mg/kg としている。本実験は此の量を参照して投与量を定めた。

表21 ナイトロミン腹腔内投与後の体重変動

日 投与量	1	2	3	4	5	6	7	10	13
対 照	21.5	19.5	22.2	20.0	21.2	22.2	21.5	22.5	22.2
0.2 μ g/g	20.6	20.6	19.6	19.8	21.8	21.4	22.0	23.4	22.4
2 μ g/g	20.0	18.0	20.4	20.4	20.8	19.8	21.4	22.8	21.8
20 μ g/g	17.3	18.0	19.4	19.6					

各欄の値は対照群4匹実験群5匹の平均体重値を示している(単位g)

表22 ナイトロミン腹腔内投与後の脾臓重量の変動

日 投与量	1	2	3	4	5	6	7	10	13
対 照	125.5	104.2	113.8	113.2	135.5	119.8	140.0	129.0	127.2
0.2 μ g/g	132.2	120.6	129.0	144.4	185.0	186.0	151.2	145.6	141.2
2 μ g/g	119.4	100.0	106.4	115.6	119.6	105.8	137.6	188.0	169.8
20 μ g/g	55.2	38.5	43.8	51.2					

各欄の値は対照群4匹、実験群5匹の平均脾臓重量値を示している。(単位mg)

b. 実験方法

D・D 系健全成熟雄性マウス・200匹を無撰擇的に4群にわけ、1群50匹を対照群とし、他3群をナイトロミン投与群として以後の実験に供した。

ナイトロミン(乾燥アンプル1管中に純ナイトロミン結晶50mgを無菌的に封入した注射用製剤)を生理的食塩水をもつて稀釈溶解し、各群に夫々0.2 μ g/g、2 μ g/g、20 μ g/gを腹腔内に1回投与した。

投与後7日迄は経日的に、以後は10日目、13日目に体重測定を行い、ついで断頭し、肝臓及び腎臓を摘出し、組織カタラーゼ活性値を測定し、併せて脾臓重量を測定した。

C. 実験結果

1) 体重の変動について

表21に示す如く対照群と比べ0.2 μ g/g及び2 μ g/g投与群は著明な差を認めない。

20 μ g/g投与群は投与後1日目に約15%減少し全群の最低値を示す。以後やや増加するが3日目頃より下痢・食欲不振が著明となり5日目に全例死亡している。

2) 脾臓重量の変動について

表22に示した如く対照群に比較して0.2 μ g/g投与群は4日目より増加が見られ6日目には此の群での最高値186.0mgを示し以後徐々に対照値に復している。

2 μ g/g投与群は0.2 μ g/g投与群よりおくれ、7日目より増加が見られ、10日目に全群の最高値188.0mgを示し、13日目でもなお169.8mgで対照値に復していない。

20 μ g/g投与群は投与後1日目より減少が見られ、2日目に全群の最低値38.5mgを示し以後恢復が認められない。

3) 肝臓カタラーゼ活性値の変動について

表23に示す如く0.2 μ g/g投与群は5日目に78.5となり、全群の最高値を示し、10日目には54.6となり此の群での最低値を示し対照群と比べかなりの変動が見られた。

2.0 μ g/g投与群は2日目より徐々に活性値を減じて5日目に全群の最低値45.4を示し、以後又徐々に恢復して10日目に対照値に復している。

20 μ g/g投与群は1日目より減少を示し以後恢

表23. ナイトロミン腹腔投与後の肝臓カタラーゼ活性値の変動

日 投与量	1	2	3	4	5	6	7	10	13
対 照	74.7	73.1	74.4	73.9	72.1	71.7	69.8	72.1	74.3
0.2 μ g/g	73.0	71.7	70.2	74.7	78.5	72.3	67.8	54.6	72.2
2 μ g/g	75.7	62.3	57.9	59.0	45.4	58.7	59.0	72.9	71.0
20 μ g/g	58.6	56.4	54.7	53.8					

各欄の値は対照群4匹実験群5匹の平均肝臓カタラーゼ活性値を示す

表24 ナイトロミン腹腔内投与後の腎臓カタラーゼ活性値の変動

日 投与量	1	2	3	4	5	6	7	10	13
対 照	40.4	39.7	41.2	41.7	37.9	39.0	39.9	39.4	38.3
0.2 μ g/g	38.3	37.6	37.6	38.5	37.2	38.4	37.8	40.7	37.4
2 μ g/g	39.2	40.3	37.2	37.5	38.2	37.8	40.2	38.5	34.8
20 μ g/g	37.1	31.9	33.5	35.2					

各欄の値は対照群4匹実験群5匹の平均腎臓カタラーゼ活性値を示している。

復することなく4日目に此の群での最低値53.8を示し、5日目に全例死亡している。

4) 腎臓カタラーゼ活性値の変動について

表24に示す如く対照群と比べ0.2 μ g/g投与群、2 μ g/g投与群とも著変をみとめない。

20 μ g/g投与群は2日目に軽度の減少(31.9)を示し以後比較的低値を示し、5日目に全例死亡している。

d. 小括

ナイトロミン腹腔内投与による、肝臓及び腎臓カタラーゼ活性値の減少並びに体重及び脾重量の変化は、少量投与によつては組織カタラーゼ及び体重には変化はないが、脾重量には増加又は減少の変動が見られる。大量投与にては何れも減少する事が知られている。

肝臓カタラーゼ活性値は0.2 μ g/g投与で変動を示し2.0 μ g/g投与では2日目より活性値は減少し、5日目に最低値を示す事が知られた。

腎臓カタラーゼ活性値は2 μ g/g投与では13日目、20 μ g/g投与で2日目より減少を示すが肝臓カタラーゼ活性値より感受性の低い事がわかる。

以上より組織カタラーゼ活性値はナイトロミン2 μ g/g投与により低下すると考えられる。

体重の変化は20 μ g/g投与では1日目からあらわれるがこれ以下の量では変動が無い。

脾臓重量は20 μ g/g投与群の様に体重変動の見られたものでは減少が見られた。此の量より少量投与の場合には逆に重量の増加が見られる事を知った。

XII. 総括及び考按

Barron の考察によれば *in vitro* に於てはカタラーゼのイオン収率は他酵素とことなり 10^{-2} 程度の低値を示し、放射線に対してトリプシン同様相当耐性を有する酵素と考えられる。今イオン収率についてカタラーゼと他酵素とを比較すると下表の如くである。

Enzyme	Ionic yield
Alcohol dehydrogenase	1.05
Phosphoglyceraldehyde dehydrogenase	0.93
Trypsin	0.025
Ribonuclease	0.3

carboxypeptidase	0.16
D-Amino acid oxidase	0.1
catalase	0.027
(by Barron)	

又 Forssberg (1945)は放射線による *in vitro* に於けるカタラーゼの不活性化は放射線の線強度に影響される事を強調し、又時間の経過と共に再活性化されることに注目している。そして *in vitro* で変化を起し得る様な放射線量でも、肝臓カタラーゼ活性値に直後に変化を与えないのは、蛋白その他の保護物質のためか又は再活性化の過程が盛んな為かであるとの考察をしている。

in vivo に於けるカタラーゼ活性値の変化を観察した文献は少くないがその主なものは下記の如くである。即ち Ludwig & Chanutin (1950) はダイコクネズミで 800 r 照射後の肝臓カタラーゼ活性値に変化の無つた事を報告している。

而るに又 Roth (1949) はダイコクネズミで 600r 照射後肝臓、腎臓カタラーゼ活性値は 2~3 日目に低下を示していると報告している。

Feinstein (1950) は 800 r 照射後 ハツカネズミの肝臓カタラーゼ活性値は 2 時間後に 9%, 24 時間後に 20% 減少したと報告している。

大友 (1956) はダイコクネズミを使用し 300 r の肝臓部局所照射で血液カタラーゼ活性値が 2~4 日目に最大 15% の減少を起し、全身照射 600 r で 50% の減少を起す事を認めている。又肝臓カタラーゼ活性値は 300 r 全身照射で 2 日目に阻害を認めているが、腎臓カタラーゼ活性値の変動は認めていない。

多くの放射線外部照射が組織カタラーゼ活性値に与える影響については一般に *in vivo* の実験では、照射直後の変化は殆んど認められないが、Barron, Forssberg 及び Ludwig & Chanutin の実験によれば照射直後には変化を認めないが線量によつて照射後数日以内に変化を認めると報告している。之に対して Roth, Feinstein, 大友, 小林等は微量線量ではむしろ促進的であると述べている。

本実験に於ては X 線外部照射 350 r で脾臓及び

腎臓カタラーゼ活性値の低下が見られた。之は今回使用した D・D 系マウスの放射線による LD₅₀ の 30 日の線量から推定して Roth 及び大友の実験結果に近く、Feinstein 及び堀等の実験に於けるより低線量にて、カタラーゼ活性の阻害が見られた事になる。

放射線照射後組織カタラーゼ活性値は時間の経過とともに減少するが、比較的照射線量の少い場合 (350 r 照射) に於ては照射後 3~4 日で最低値を示した事は、放射線による直接的な作用とは考えにくく、二次的作用によるものと考えられる。従つて照射直後の組織カタラーゼ活性値の低下をみるには Forssberg の実験結果が示す如く、非常に大線量を要するであろう。それ故生体に於ける組織カタラーゼに対する作用を考えると直接効果 (直接作用及び間接作用) より二次効果を重視せねばならぬことが知られる。

放射線内部照射による組織カタラーゼに対する影響を考察した文献は現在殆んど無いが、本実験に於ては ³²P 腹腔内投与による β 線全身照射によつて肝臓カタラーゼ活性値は全身蓄積線量 39 rep, 肝臓蓄積線量 26 rep で減少し、外部照射の結果に比較して非常に少線量で阻害が起つている事が知られる。腎臓カタラーゼ活性値は肝臓カタラーゼ活性値に比して阻害されるのに大線量を要し、全身蓄積線量 1970 rep, 腎臓蓄積線量 1000 rep で減少が認められ、感受性の低い事を示している。

Parker によれば β 線の生物学的放射線感受比 (Relative biological effectiveness) は X 線及び β 線と等価であるから此れによつても非常に少線量で変化が起る事が知られる。

β 線全身照射の場合も X 線全身照射の場合と同様、時間の経過とともに阻害度は強くなるが此の場合には持続的に放射線の照射をうけているので外部照射の場合とは多少ことなるも、二次効果を充分考慮に入れ結果を推そくせねばならぬであろう。

¹³¹I 腹腔内投与による γ 線の全身照射線量は ³²P 腹腔内投与による β 線の全身照射線量に比較すればまったく問題にならぬ小線量であり、そ

の作用の大部分は β 線の甲状腺局所照射の全身に与える影響と考えて良いと思う。

A.B. Callow 及び E. Bach によれば甲状腺剝出後に血液カタラーゼ活性値が減少すると述べているが、本実験に於ては甲状腺組織が破壊されると考えられる。0.1 $\mu\text{C/g}$ 投与後13日目(甲状腺組織 β 線蓄積線量 14×10^3 rep)でもなおみるべき変動が無かつた。此れは13日目に於てはまだ甲状腺欠落症状が起らなかつた為と考えるのが当を得ていると思われる。

ナイトロミン腹腔内投与による組織カタラーゼ活性阻害現象も、放射線照射の場合と同様経時的にその阻害作用が強くあらわれる事より、ナイトロミンの血中濃度との関係から推そくしても、二次的な効果による所が大であると考えられる。

体重の減少はX線外部照射では350 r 全身照射後3日目より、又 ^{32}P 腹腔内投与後の β 線全身照射の場合も(全身蓄積線量104 rep)3日目より減少が見られ、以後の経過はほぼ平行した傾向を示した。 ^{131}I 腹腔内投与の体重変化は5日目(甲状腺組織 β 線蓄積線量 127×10^3 rep, γ 線蓄積線量90 rep)で始めて多少の減少を認めている。

以上より全身放射線照射の場合と非常に大線量でも局所照射の場合とでは二次効果のあらわれ方に差異のある事が知られる。

ナイトロミン投与の場合には放射線照射の場合とことなり全例5日で死亡する様な大量20 $\mu\text{g/g}$ を投与した群でも多少の減少を示すのみである。

これは小原、徳山等の分類による第2群にあるものは1~2日の内に死亡し、その他は危険期を経過し第3群にあるもので著明の減少を示さなかつたものと考えられる。

死亡状態については放射線照射の場合も、ナイトロミン投与の場合もその症状は同様で主として

- (1) 食欲不振
- (2) 下痢
- (3) 体重減少
- (4) 衰弱 等々が見られて死亡している。

W.E. Burge によれば脾臓剝出後に血液カタラーゼ活性値の減少を見ると報告しているが本実

験に於て脾臓重量の減少度と組織カタラーゼ活性値の減少度が比較的平行している事は興味あることである。

X線全身照射の場合には100 r 照射後1日目で、又 ^{32}P 腹腔内投与の β 線全身照射の場合には1 $\mu\text{C/g}$ 投与後1日目(全身蓄積線量39 rep, 脾臓蓄積線量19 rep)で脾臓重量の減少が見られ非常に少線量で反応する事が知られた。

此れに反して ^{131}I 腹腔内投与後の甲状腺局所照射の場合には投与後1日目(甲状腺組織 β 線蓄積線量 48×10^3 rep, γ 線蓄積線量20 rep)で軽度の減少を示すにすぎなかつた。

以上より脾臓重量は約20 rep の全身照射により変動する事が知られた。

ナイトロミン投与群に於ては放射線照射の場合とことなり全例死亡する程度の投与量により初めて脾臓重量の減少がみられ、2 $\mu\text{g/g}$ の中等度量では放射線照射の回復状態に於て見られた重量の増加現象と同様現象が強く見られた。此等の結果よりナイトロミン投与後の脾臓重量の変動は、その投与量により異り減少させる作用量と殆んど作用の表われぬ量との差は小さい。

XIII. 結 論

1) X線の全身照射に於ては350 r 照射後1~3日目に、又 β 線の全身照射に於ては照射後1日目(全身蓄積線量39 rep, 肝臓組織蓄積線量26 rep)に夫々組織カタラーゼ活性値の減少がみられた。

2) β 線の局所照射(甲状腺組織 β 線蓄積線量 6×10^3 rep, γ 線蓄積線量4 rep)に於ては投与後1日目で軽度の組織カタラーゼ活性値の変動があり、5日目(甲状腺組織 β 線蓄積線量 127×10^3 rep, γ 線蓄積線量90 rep)で減少が見られた。

3) γ 線の蓄積線量は甲状腺組織13日目に於ても220 repの少線量で組織カタラーゼ活性値に対しては強い影響を与えなかつたと考えられた。

4) ナイトロミン投与に於ては2 $\mu\text{g/g}$ 投与2日目で組織カタラーゼ活性値の減少が見られた。

5) 体重はX線全身照射350 r 1日目、 β 線全身照射後3日目(全身蓄積線量104 rep)に減少するが、 β 線局所照射に於ては投与後5日目(甲

状腺組織 β 線蓄積線量 127×10^3 rep, γ 線蓄積線量90 rep)で減少する。

ナイトロミンでは全例死亡する20 μ g/g 投与に於ても体重減少は軽度であつた。

6) 脾臓重量は全身照射(X線, β 線及び γ 線)20rep以上で減少を示した。

ナイトロミンでは20 μ g/g 投与で軽度減少2 μ g/g 投与では変動及び増加が見られた。

(本論文の要旨は第18回日本医学放射線学会総会及び第1153回成医会例会に於て発表した。

稿を終るに臨み終始御懇篤なる御指導を賜つた恩師故樋口助弘教授及び中原一巨助教授に深大なる謝意を表します。

又何かと御助力をたまわつた堀江重遠講師、藤井正道講師、林敬之博士に深大なる謝意を表します。

なお本研究は文部省科学研究費を受けて行つたもので併せ茲に感謝いたします)

文 献

1) Dale, W.M.: Radiation Biology, McGraw Hill New York Vol. 1 Part 1 255 (1954). —2) Holmes, B.: Nature 165 266 (1950). —3) Holmes, B.: Brit. J. Rad. 26 212 (1953). —4) Holmes, B.: Brit. J. Rad. 27 1 (1954). —5) Patt, H.M., E.B. Tyree, H.L. Straube, & D.E. Smith: Science 110 213 (1949). —6) Barron, E.S.G.: Radiation Biology, McGraw-Hill, New York Vol. 1 Part 1 283 (1954). —7) Feinstein, R. N. Butler C.L. & Hendly D.D.: Science 111 149 (1950). —8) Ross, M.H. & Ely J.O.: Am. J. Roentogenol. Rad. Therapy 62 723 (1949).

—9) Forsberg, A.: Nature 157 308 (1947). —10) Brandt, C.L., P.J. Freeman & P.A. Swenson: Science 113 383 (1951). —11) Collinson, E. F.S. Dainton & B. Holmes: Nature 165 267 (1950). —12) Lea, D.E.: Action of radiation on living cells, Cambridge University Press, London (1946). —13) 堀啓二: 日放医12, 第11回日本医学放射線学会総会演説抄録集35(1952). —14) 小林秀夫: 慈大誌67, 2 329, (1952). —15) 五味誠: 日放医15: 1, 17 (1955). —16) 山田修: 日放医15: 3, 585 (1955). —17) 大友信: 日放医16, 9, 971 (1956). —18) 宇都宮大典: 日放医16, 8, 868 (1956). —19) 田中正三, 波多野武行: 生体の科学10, 1, 2 (1959). —20) 神前武和: 酵素学 (1950). —21) 日野精一: 酵素化学の進歩 (第1集) 92 (1953). —22) 江上不二夫, 佐藤了: 酵素, 生体酸化還元系 75 (1952). —23) Keilin, D. E.F. Hartree: Nature 152 626 (1942). —24) Lemberg, R. E.C. Foulkes: Nature 164, 131 (1948). —25) George, P.: Nature 160, 41 (1947). —26) 赤堀四郎: 酵素研究法 2 (1956). —27) 斎藤幸一郎: 医学と生物学14. (1948) —28) 田中利男: 医学研究動物実験法 (1956). —29) Elizabeth, Fekete: Biology of the Laboratory mouse: Dover (1956). —30) 江藤秀雄: 放射性アイソトープ (1956). —31) 岡本十二郎: 放射性アイソトープ (1956). —32) 山下久雄: アイソトープの医学的応用 (1954). —33) A.A. Wykes, J.E. Dhristian & F.N. Adrewo: Endocrinology 62, 535 (1958). —34) 小原辰三, 徳山英太郎: ナイトロミンの臨床 (1957). —35) 佐藤博, 今村博, 難波武夫: 癌45, 516 (1954). —36) 堀江重遠: 日放医16, 12, 1210 (1956). —37) 高岡真: 日放医17, 4, 406 (1957).

The experimental studies on the effects of external and internal irradiation on tissue catalase activity

By

Teiichiro Takahashi

Department of Radiology, Tokyo Jikeikai School of Medical

After the mouse (D. D strain) were irradiated external by and internal by, proceeded with nitromin administration, the author observed the variation of tissue catalase activity and acquired the next following results.

1) Mouse were X-irradiated with 350 r and after 1~3 days the tissue catalase activity decreased. It decreased with β -irradiation of 39 rep 32 p internal by after a day.

2) Tissue catalase activity decreased after a day with 6×10^4 rep local β -irradiation.

It decreased remarkably with 127×10^3 rep, 5 days later.

- 3) It did not decrease with 220 rep in thyroid gland with internal γ -irradiation.
- 4) It decreased after two days with the administration of nitromin $2 \mu\text{g/g}$
- 5) Body weights decreased with X-irradiation of 350 r after a day. With internal β -irradiation of 104 rep it decreased after 3 days, as for the thyroid gland it also decreased with the local internal β -irradiation of 127×10^3 rep after five days. It did not decrease remarkably with the administration of nitromin $20 \mu\text{g/g}$, after 13 days.
- 6) Spleen weights decreased by systemic external and internal irradiation of 20 rep after a day.

It increased with the administration of nitromin $2 \mu\text{g/g}$, but decreased with $20 \mu\text{g/g}$.