



Title	HodsttinのX線致死過程に及ぼす影響(第2報)
Author(s)	藤田, 藤雄
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1953, 13(8), p. 517-521
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19429
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

Hodstin の X-線致死過程に及ぼす影響 (第 2 報)

北海道大學醫學部藥理學教室(主任 真崎健夫教授)
北海道大學醫學部放射線醫學教室(主任 若林勝教授)

藤 田 藤 雄

(昭和 28 年 6 月 9 日受付)

緒 言

我々は第 1 報¹⁾に於て Hodstin が二十鼠の X 線大量照射による致死過程を延長せしめ得ることを報告した。

Hodstin は副交感神經興奮と同じ影響を臓器機能に及ぼす薬物^{2,3)}である。その作用機序は Cholinesterase (以下 ChE と略記) の働きを阻止することにより副交感神經作動物質たる Acetylcholine (以下 Ach と略記) の分解を妨げ生體内に Ach の蓄積を招來するものと言われている。此の藥理作用から考えて Hodstin が動物の X 線致死過程を延長せしめる理由を次の如く解せられる。

Hodstin によつて Ach の分解が抑制されることは有效なのであるから、従つて X 線照射によつて生體内の Ach の分解亢進があるものと考えられる。換言すれば X 線による Ach の分解亢進を Hodstin が抑制し、之により生理的状態に近づけ得ることによるものと解せられよう。

私は Hodstin が X 線致死過程を延長せしめる機序を究明するに當り、先ず上記の如き推論が正しいか否かを確めんとした。

Ach の產生には肝臓が重要な臓器であると言われている。そこで肝臓の ChE 活性度の消長の検討を試みた。二十日鼠に X 線 500r 或は 1000r を全身一時照射し、之を Hodstin 投與群と對照群とに分け、30 日間に亘り生存状態を観察すると同時に肝臓 ChE 活性を測定した。

實驗方法

體重 15~20 g の二十日鼠(埼玉系・生後 2 カ月~3 カ月のもの⁴⁾)に X 線を照射して、之を Hodstin 投與群と對照群とに分けた。

照射條件は、140 KVP, 3 mA, 0.3 mm Cu + 0.5 mm Al 濾過板、半價層 0.5 mm Cu, 焦點動物間距離、23 cm, 線強度 16.3 r/min, 線量は 500r 及び 1000r で動物は小さなボール紙製の箱の中に入れ照射した。

Hodstin 投與量は 500r 照射實驗の場合には、同藥物の 0.001mg を 0.1cc の生理的食鹽水に溶かし照射 6 日前より投與し、照射後も毎日一定時刻に動物の皮下に注射した。然しこの場合初回注射より 2 週間目頃になると中毒症狀が發現するため、照射後第 9 日よりその注射量を減じ 0.0005mg を投與した。

1000r 照射實驗の場合には、Hodstin を 0.001mg 0.0005mg, 0.0002mg 投與の 3 群とした。尙對照群には生理的食鹽水 0.1 cc のみを同様に皮下注射した。かくして 30 日間に亘り生存率を調べ、又その間に於ける ChE 活性を測定した。

ChE 活性測定の方法としてトノサマガエル (*Rana nigromaculata*) の直腹筋の收縮を示標とする生物學的方法^{5,6)}を用いた。二十日鼠より剥出した肝臓を秤量し、之を手早く乳鉢中で細切碎磨し、Ringer 氏液で稀釋し夫々所望の濃度の組織懸濁液を作る。之に豫め調製せる Ach 液を實驗直前に同量注加し、その最終濃度が (1:10⁶) となるようにする。之を被檢液とする。之の液をもつて、Fühner の方法に準じ裝備せる實驗装置中の、既に Ach に對し下記の如くして最高恒常の感度に到達している蛙直腹筋を 1 分間浸漬し、その際起る筋肉の收縮をキモグラフィオン上の煤紙面に記録せしめる。次いで該筋檢體を被檢液より出し新鮮な Ringer 氏液中に浸漬し空氣を送入し乍らよく洗

い、一定時間後又被検液中に浸漬し筋收縮を描かしめる。之を經的に反覆し、遂に筋收縮を生じなくなるまでの時間(分解時間)を求める。

基準 Ach 液($1:10^6$)に浸漬せる場合に得られる筋検體の收縮高を基準とした。

猶、實驗に先立ち筋検體を Eserine 液($1:3 \times 10^5$)に 5 分間浸漬して Ach に対する感受性を増進せしめ、次いで基準 Ach 液に 1 分間浸漬したるち速かに Ringer 氏液中で空氣を送入しつゝ洗う。20 分後同様の操作を行い、前後 3 回の操作により筋検體の Ach に対する感受性は最高に達し、のち長時間この状態を持続する。此處に至つて始めて實驗に供するのである。猶、實驗系内の液温は總て 28°C に一定した。

被検液中の Ach は肝臓組織に含まれる ChE の活性のために分解され、その Ach 含量は時間と共に減少していく、筋検體の收縮高はその時々に存在する Ach 量に正比例する。かくて時間の経過につれて遂には筋検體は收縮しなくなる。即ち、基準 Ach を分解するに要する時間が短ければ ChE 活性度が高く、長ければ該活性度の低いことを示すのである。

動物に X 線を照射したのち適宜屠殺し、その肝臓の ChE 活性度を測定した。

實驗成績

A) 500r 照射の場合

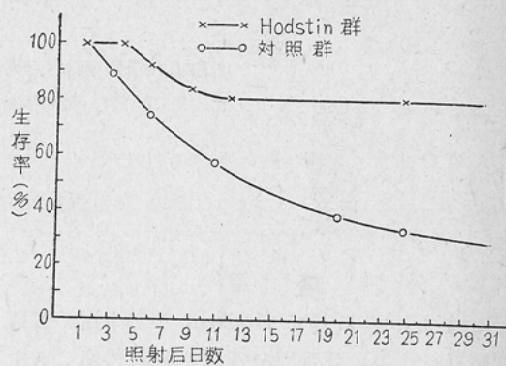
その生存状態は第 1 表、第 1 圖の如くである。対照群は圖の上での 50% 致死日数は 15 日。永久生存率は 32% であるのに、Hodstin 投與群は永久生存率略々 32% であつた。第 1 報の實驗結果とよく一致している。尙、Hodstin 0.001mg 連日投與中薬物の中毒作用の發現を見たので、照射後第 9 日即ち投與後 2 週間目より 0.0005mg に減量した。

動物の一般状態は Hodstin 投與群が遙かに良好

第 1 表 500r 照射の場合の致死過程

種 別	動物数	圖の上で の 50% 致死日数	永 久 生存率 (%)	備 考
Hodstin 群	40	—	82	著しく 有效
對 照 群	40	15 日	32	

第 1 圖 500r 照射二十日鼠に Hodstin を投與した場合の生存曲線



であつた。

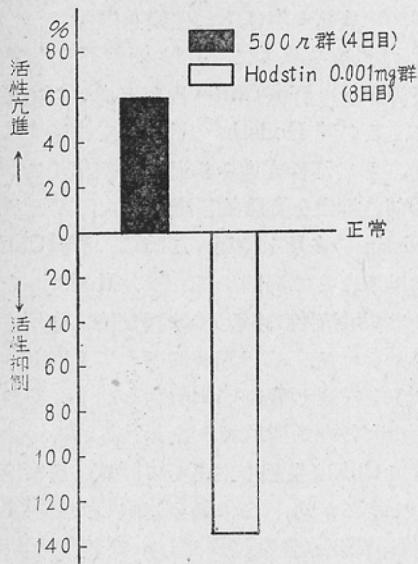
ChE 活性度を見るに、第 2 表、第 2 圖の如くである。基準 Ach($1\gamma/\text{cc}$)が完全に分解されるまでの時間は、正常二十日鼠では大凡 75 分であるのに X 線照射したものは 4 日目で 30 分、照射後 Hodstin 0.001mg 投與したものの 8 日目の測定値は 175 分であつた。第 2 圖に見る如く、X 線照射群は平常のものに較べ、その ChE 活性は著しく昂まつて居り(60% 活性亢進)，之に反し Hodstin 投與群の該酵素活性は異常に低下していることを示した。

よつて X 線照射により生體の ChE 活性は亢進し Hodstin 投與により該酵素活性が抑制されることを示すものである。尙、本實驗に於て Hodstin 0.001mg 投與中、中毒症狀を呈するものが照射後 8 日頃に頻發したが、之は ChE 活性の過度の抑制によつて招來されたものと考えられる。

第 2 表 500r 照射の場合の肝臓 ChE-活性度
(100 倍稀釋)

種 別	測定 時期	動物數	基準 Ach を完全に分解 するに要する時間(分)	
			變動範囲	平 均
正常二十日鼠	—	8	65～85	75
Hodstin 0.001mg 投 與 群	照射後 8 日目	7	140～180	175
對 照 群	照射後 4 日目	4	20～30	30

第2圖 500r照射二十日鼠に Hodstin を投與した場合の肝ChE活性度



B) 1000r 照射の場合

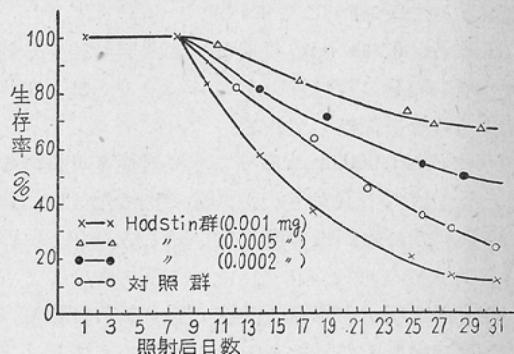
X線照射時、Hodstin 投與量を種々変えた場合 ChE 活性がどのように変化するかを知らんとして本実験を行つた。第1報に於て 0.001mg, 0.0005mg 0.0002mg を X線照射後投與せるに、0.0005 mg 投與が最も効果的で、0.0002 mg は之より遙かに劣り、0.001mg では観察期間中に中毒症状を伴い、動物はその爲に死亡し、従つて致死曲線は対照群より低い結果を得たことを報告した。私は此等の関係を確めると同時に、生體の ChE活性の消長を検討せんとした。

その生存状態は第3表、第3圖の如くであつた。即ち圖の上での 50% 致死日数は 1000r 照射群では 20 日、Hodstin 0.001 mg 投與群では 16 日、

第3表 1000r 照射の場合の致死過程

種別	動物數	圖の上で永久生存の 50% 致死日数	備考
Hodstin 投與群	0.001 mg	40	16日
	0.0005 mg	40	—
	0.0002 mg	40	30日
對照群	40	20日	可成有效

第3圖 1000r照射二十日鼠に種々の量の Hodstin を投與した場合の生存曲線



0.0002 mg 群では 30 日であつた。永久生存率は 1000r 照射群では 24%，0.001 mg 群では 14%，0.0005mg 群では 74%，0.0002mg 群では 50% であつた。結局、0.0005 mg 投與の場合が最も効果的で、次いで 0.0002mg が有効、又 0.001 mg 群が対照群より悪かつたのは、その中毒作用の結果であろう。動物の一般状態も 0.0005mg 投與群が最も良好であつた。この結果は第1報のものと全く一致している。

實驗動物の ChE活性を見るに、第4表、第4圖の如くである。即ち基準 Ach (17/cc) を完全に分解するに要する時間は、正常二十日鼠で大凡 55 分であるのに、1000 r 照射対照群では照射後 3 日目 20 分、照射後 28 日目 45 分で何れも酵素活性が亢進している。

第4表 1000r照射の場合の肝臓 ChE 活性度
(50倍稀釋)

種別	測定期間 (照射後)	動物數	基準Ach を完全に分解するに要する時間(分)	
			變動範囲	平均
正常二十日鼠	—	7	50~60	55
Hodstin 群 0.001 mg	4日目	3	70~80	75
	15日目	3	45~60	55
	24日目	3	65~75	70
	6日目	3	45~50	50
Hodstin 群 0.0005 mg	17日目	3	40~45	45
	8日目	3	45~50	45
	18日目	3	30~35	30
	3日目	5	10~20	20
對照群	28日目	6	35~50	45

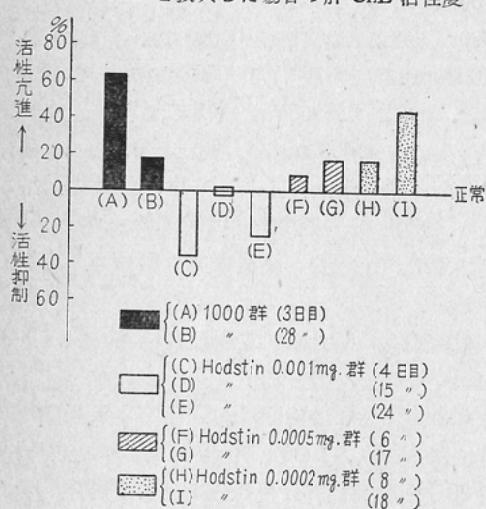
Hodstin 0.001mg投與群では、照射後4日目が75分、15日目で55分、24日目で70分で酵素活性が抑制されている。

Hodstin 0.0005mg 投與群では、照射後6日目のものが50分、17日目のものが45分で、略々正常時に近い値を保持している。

Hodstin 0.0002mg 群では、照射後8日目のものが45分、18日目のものが30分であつた。いづれも酵素活性が僅かに亢進していることを示している。

第4圖は正常の酵素活性値に対する各実験群の活性増減率を現わしたものである。

第4圖 1000r照射二十日鼠に種々の量の Hodstin を投與した場合の肝 ChE 活性度



X線照射のみの対照群は照射後3日に64%の酵素活性の亢進を示して居り、各実験群の活性度の消長を通してX線照射により酵素活性が亢進することが覗われ、之は前実験の500r照射群の成績に於ても明かに見たところである。

之に Hodstin を投與する時、その投與量が適当なる場合、即ち致死過程を延長せしめる場合、即ち0.0005mg或は0.0002mg投與の時は、生體のChE活性度は何れも正常値近くになつてゐる。之に反し投與量の不適當なる場合には該酵素活性は著しく低下しているという結果を得た。

総括及び考按

X線致死過程に對して Hodstin が有效であるこ

とは既に第1報に於て報告したが、私は生體のChE活性の測定に際して同様な實驗を繰り返し、全く同一の成績を擧げその確證を得た。

ChE活性度を見るに、長橋、川原⁷⁾の言える如く、X線照射は肝臓ChE活性を亢進せしめるものである。この時 Hodstin⁸⁾の適當量を投與することにより、その活性亢進を抑制し正常化する。即ち私の最初の推定を實驗的に證明したのである。然し Hodstin の多量を投與する時は、肝臓ChE活性を正常以下にまで抑制する。即ち Hodstin とX線照射とは ChE活性に關しては拮抗的に作用するものと考えられる。この點から考えても照射前より Hodstin を投與し豫め ChE活性を低下せしめて置くことが有效なる所以であると思われる。

然して ChE は生體中主として肝臓に於て產生されるのであるから、この部を遮蔽して照射する時は、動物の致死過程を延長せしめる事實(稻田⁹⁾)も之によつてその一部を説明することが出來よう。即ち肝臓がX線から遮蔽されているが故に、ChE活性は影響を受けない。之が動物の致死過程を延長せしめる所以になると解される。

古賀、貝山¹⁰⁾は心電圖學的研究に於て、蛙のX線全身照射後1~3時間に Achを投與する時は心搏動に對する Achの作用が弱まつてゐると言う。この事實は私の實驗から次の如く解される。即ち全身照射であるから肝臓も當然照射されている筈である。故に ChE活性は亢進せしめられている。從つて與えられた Achの分解が促進される。故に心搏動に對する作用も弱く且つ回復も早い。又、照射後3時間以上では、かかる作用は顯著ではないと言う。恐らく照射による ChE活性の亢進が次第に低下する爲と思われる。

Ellinger^{10,11)}或は Bacq¹²⁾等はX線全身照射は肝臓の脂肪變性を來すと言ふ。又、致死量以上のX線照射をした場合、肝臓に起る組織學的變化は僅かに脂肪變性を見るのみで、他に器質的變化は殆ど見られないである。之等の事實より X線全身照射による肝臓機能の變化が重大な役割をなすものと考えられる。

以上の如き稻田の實驗、古賀、貝山の心電圖學

的研究、又は Ellinger 或は Bacq 等の実験から見ても、Hodstin が X 線致死過程に對し有效なる所以の一つは肝臓 ChE 活性を正常化することによると主張することは許されるであろう。

X 線全身照射による死の直接の原因は非常に複雑であつて今日も明かでない。Hodstin が之に有效であるからと言つて X 線致死の原因を ChE 活性のみで説明し盡されることは勿論である。然しこれ等多くの原因の中の一つであることは、私の研究より見て確かである。

結 論

- 1) X 線照射は肝臓の ChE 活性を亢進させる。
- 2) Hodstin は肝臓の ChE 活性を抑制する。
- 3) Hodstin は X 線照射によつて亢進せる肝臓の ChE 活性を低下せしめる。
- 4) Hodstin の適當量を用うれば、X 線照射によつて亢進せる肝臓の ChE 活性を正常化せしめることが出来る。
- 5) X 線致死過程に對して最も有效と思われる投與量は 0.0005mg/二十日鼠である。

6) Hodstin が X 線致死過程を延長せしめる所以は、被照射生體の Ach 代謝を正常化せしめる事が一つの大きな役割をなすのである。

(稿を終るに臨み、終始御懇意なる御指導と御校閲を賜つた恩師眞崎健夫教授並びに若林勝教授に對し衷心より感謝致します。又放射線醫學教室保市均、櫻井信良兩學士に實驗上の御協力に對し厚く感謝の意を表します。尙本論文の要旨は第11回日本醫學放射線學會總會及び第3回日本藥理學會北部會に於て發表した。)

文 獻

- 1) 若林、保市、櫻井： 日醫放誌，12，(9)，37, 1952. —2) 石川： 京府醫大誌，36, 338, 1942. —
- 3) 城野： 京府醫大誌，41, 103, 1944, 同書, 41, 105, 1944. —4) Abrams: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 76, 729, 1951. —5) 米澤： 岡山醫誌, 54, 691 1942 同書 54, 861, 1952 同書 54, 1032, 1942. —6) 熊谷： 生體の科學, 3, (2), 195, 1951. —7) 長橋川原： 日醫放誌，4, 514, 1943. —8) 稲田： 日醫放誌，11, 59, 1951. —9) 古賀、貝山： 昭和27年度第3回放射線治療班研究報告(於東京). —10) Ellinger: Science, 108, 629, 1946. —11) Ellinger: Radiology, 50, 234, 1948. —12) Bacq, Herve: B. J. R., XXIV, 617, 1951.