



Title	数種薬剤の放射線防護作用について 第1報
Author(s)	朝倉, 英男
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1964, 24(1), p. 47-59
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19533
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

数種薬剤の放射線防護作用について (第1報)

東京大学医学部放射線医学教室 (主任 宮川正教授)

朝 倉 英 男

(昭和39年2月29日受付)

The Radioprotecting Action of Several Preparations

By

Hideo Asakura

(Department of Radiology, Faculty of Medicine, Tokyo University,

Director: Prof. T. Miyakawa)

The radioprotecting action (protection and restoration) of Marinamycin, Chondron, Macrobin, and Pydoxal was investigated, using the indicator of 30 days-survival rate of irradiated mice.

The ddD-strain, male or female mice weighing about 20 gr, were used. They received the whole body irradiation of about 700 r~800 r, of telecobalt γ -ray. The results are as follows:

(1) Concerning Marinamycin, the survival rate of Control is 25%, and that of the group administered Marinamycin before and after irradiation are, 37.5% and 34.4% respectively. It is supposed that Marinamycin has a slight radioprotecting action.

(2) In this study, the massive dose of chondron, Macrobin, and Pydoxal was used comparing to the therapeutic dose. The radioprotecting effect was not demonstrated by their administration either before or after irradiation.

(3) In this experiment, the effect of three above mentioned preparations, except Marinamycin, is not to be finally estimated, because small numbers of animal are used. This is not beyond the stage of screening.

(4) In the clinical study, it was demonstrated that Marinamycin had also the therapeutic effect to the leucopenia due to the irradiation and/or the anticancer drugs. The side effect to liver and kidney was proved to be minimal clinically.

目 次

(1) 緒 言

(2) マリナマイシン

(イ) 実験目標

(ロ) 実験方法

(ハ) 動物実験の結果並びに考按

(ニ) 臨床成績並びに考按

(3) コンドロン

(イ) 実験目標

(ロ) 実験方法

(ハ) 実験結果並びに考按

(4) マクロビン

(イ) 実験目標

(ロ) 実験方法

(ハ) 実験結果並びに考按

(5) ピドサキール

(イ) 実験目標

(ロ) 実験方法

(ハ) 実験結果並びに考按

(6) 考按並びに結論

1) 緒言

放射線に対する化学的防護物質として現在までに有効と認められているものは、2つのグループに分けられると思う。第1のグループは、生体に酸素欠乏状態を起させ、放射線の酸素効果を逆に利用して、放射線に対する抵抗を高めるものである。このグループに $\text{NaCN}^{(3)}$, $\text{NaNO}_2^{(10)}$, p-aminopropiophenone⁽²⁷⁾などが属し、放射線照射マウスの生存率を高めると報告されている。第2のグループはSH基を含む物質のグループでありCysteineが Patt⁽²³⁾⁽²⁴⁾により初めて報告された。その後 Glutathione⁽⁷⁾⁽¹²⁾にも、放射線防護作用があると報告され、SH化合物中最も有効である β -mercaptoethylamine(Cysteamine)はBacq⁽⁴⁾⁽⁵⁾などによつて見出された。最近に至つて、Cysteamineの誘導体としてDoherty⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾などによりS- β -aminoethylisothiuronium(AET), S- β -aminopropylisothiuronium(APT)などが紹介され、動物実験では、非常に好成績を収めている。しかしこのグループの放射線防護機構については、未だ定見がなく、また放射線防護作用の顕著なAET, APT及びそれらの誘導体は毒性の強いことが知られている⁽⁶⁾⁽¹³⁾。それ故この2つのグループはともに、現在の所人体に確実に応用できる段階には至っていない。

また一方、Rutin⁽¹⁶⁾, Reserpin⁽¹⁸⁾, Pyridoxine⁽²²⁾, はてはオリーブ油⁽²⁰⁾など、種々雑多の薬剤にも、ある程度の放射線防護作用のあることが動物実験で知られており、臨床的にもAdona, Leucon, Leopon, アミノ酸などが、放射線による白血球減少やX線宿醉に使用され、幾分の効果をあげている。しかしこれらのどの薬剤を取上げても、放射線防護において、決定的な効果を収め得るものでなく、そのようなものはまだ出現していない。

だが広く生物界を見渡すと、細菌、カビなどの類は、放射線に対する抵抗性が強く、数万r, 数10万rの照射にもよく耐え得るものがあり、また高等

動物でも各種間によつて、放射線に対する感受性が異なるし、同一種でも、個体によつて放射線に対する抵抗が、かなり異なっている。この事実を考えると、放射線に対する抵抗を左右する物質が存在してもよいわけで、放射線の化学的防護は不可能でなく、いつかは可能となる日が来るであろう。

現状を考えると、以上のように、放射線の化学的防護に関する研究は、2つのグループを基礎としての方向があるが、その他は、なお試行錯誤的段階にあると考えられるので、この実験でも、試行錯誤的に4種の性質の全然異なつた既存の薬剤を取上げ、それらの放射線防護作用を検討した。その結果は、4種薬剤とも、マウスの生存率を指標としての効果判定では、殆んど無効であつたが、negative dataとして報告する。

2) マリナマイシン

(1) 実験目標

マリナマイシンは添田が、東京都目黒区自由ヶ丘の土壌から分離した *Streptomyces mariensis* soeda 株から抽出した物質で、最初は、制癌剤として報告⁽³¹⁾された。この物質の化学構造は、まだ確定されていないが、分子量及びその化学的性質から多糖類ではないかと推定されている。この物質には制癌作用と同時に、白血球増多作用が存在し、放射線照射家兎の白血球減少を防止するとの報告⁽³⁴⁾、また白血球の貪食機能や遊走速度を高めるとの実験⁽³³⁾もあるので、この物質に放射線防護作用があるかどうかを、マウスの30日生存率を指標として検討した。また併せて、白血球増多作用を臨床的に確めてみた。

(ロ) 実験方法

動物には ddD系マウスの雄で、体重20gr 前後のものを使用した。8匹を1群として、縦、横、高さが、それぞれ30cm, 20cm, 10cmのアルミニウムのケージに入れ、飼料としては、オリエンタル固型飼料MF及び水道水を与えて飼育した。

照射は15cm径、仕切りのついた円柱形のビニール製ケースに、マウスを8匹宛、仕切り内に別別に入れ、そのケースを高き18cmのワックスの台の上にのせて ^{60}Co にて行なつた(図(1))。線源被射

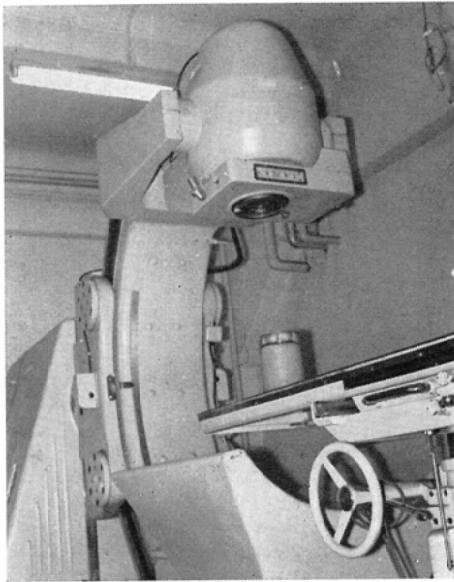


図1 ^{60}Co 遠隔照射装置によるマウスの照射。
ワックスの台上にマウスの入ったケースをのせて照射を行なった。

体間距離は60cm, 照射野は $15 \times 15\text{cm}^2$, 線量率は 34.7r/分 , 照射時間は20.2分で, 700r の全身照射とした。

マリナマイシンは, 明治製菓 K.K. で作られた製品を使用した。これの毒性は戸木田⁽²⁾によると, マウスの急性毒性は, 腹腔内注射で, LD_{50} は 426.6mg/kg であり, ラットによる慢性毒性試験は, 2カ月間, 毎日 10mg/kg , 及び 20mg/kg を皮下注射しても, 何らの影響がなかったとのことである。

臨床実験の際には, 静注及び筋注は, 悪感, 発

熱を起したり, 局所に強い炎症を起したりするので皮下投与を行なった。

(ハ) 動物実験の結果並びに考按

マウスは5群に分け, 第1群には ^{60}Co 照射だけで, これを対照群とした。第2群は照射前1乃至2時間に, マリナマイシン $200\gamma/\text{匹宛}$ を腹腔内に投与した。第3群は照射後30分乃至1時間にマリナマイシン $200\gamma/\text{匹宛}$ を, 腹腔内に投与した。第4群は, 照射前1日目に, 第1回マリナマイシンの投与を, 照射後2日目及び5日目に, 第2回, 第3回の投与を, それぞれ $200\gamma/\text{匹宛}$ 腹腔内に行なった。第5群は, 照射後1日目, 4日目及び7日目に, それぞれ第1回, 第2回, 第3回マリナマイシンの投与を $200\gamma/\text{匹宛}$ 腹腔内に行なった。実験結果は表に示す如くである。

第1群から第5群までの表に示す結果をみると, 対照群の30日生存率は25%であるのに対し, 照射前及び照射後投与群の30日生存率は, それぞれ37.5%, 34.4%と僅かに生存率の増加が認められる。そして照射後投与群の早期死亡例は減少している。しかしながら, この程度の生存率の増加は, AETなどは, 比較にならず, Rutin, など種々雑多な薬剤によつても得られる程度の成績であり, マリナマイシンが, 特に放射線の致死作用に対して防護効果を持っているとは云いきれない。また第4群, 第5群の如くマリナマイシンの数回にわたる投与は, その生存率が両者とも12.5%と, 対照群の25%に較べてずつと悪く, 連続投与は却つて生存率に悪影響を及ぼすことが知られ

表1 第1群(対照群)の生存匹数

照射後日数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
死亡数	0	0	1	2	1	3	5	2	5	3	1	1	3	2	0
生存数	48	48	47	45	44	41	36	34	29	26	25	24	21	19	19
照射後日数	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
死亡数	2	0	2	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
生存数	17	17	15	14	14	14	14	12	12	12	12	12	12	12	12

30日生存率 $^{12}/_{48} = 25\%$

表2 第2群(照射前投与群)の生存匹数

照射後日数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
死亡数	0	2	0	2	3	5	1	0	0	2	4	1	1	1	0
生存数	40	38	38	36	33	28	27	27	27	25	21	20	19	18	18

照射後日数	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
死亡数	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
生存数	18	17	16	16	16	16	15	15	15	15	15	15	15	15	15

30日生存率 $^{15}/_{40}=37.5\%$

表3 第3群(照射後投与群)の生存匹数

照射後日数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
死亡数	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2	1	7	0	0	0
生存数	32	32	32	31	30	30	30	30	30	28	27	20	20	20	20

照射後日数	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
死亡数	1	0	1	1	0	0	1	2	0	0	0	1	2	0	0
生存数	19	19	18	17	17	17	16	14	14	14	14	13	11	11	11

30日生存率 $^{11}/_{32}=34.4\%$

表4 第4群(照射前後連続投与群)の生存数

照射後日数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
死亡数	0	0	0	0	0	0	0	2	0	2	4	1	1	0	2
生存数	16	16	16	16	16	16	16	14	14	12	8	7	6	6	4

照射後日数	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
死亡数	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
生存数	4	4	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2	2

30日生存率 $^2}/_{16}=12.5\%$

表5 第5群(照射後連続投与群)の生存匹数

照射後日数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
死亡数	0	0	0	0	0	2	1	2	3	2	3	0	0	0	1
生存数	16	16	16	16	16	14	13	11	8	6	3	3	3	3	2

照射後日数	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
死亡数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生存数	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

30日生存率 $^2}/_{16}=12.5\%$

表6 症例(1)の血液所見

	マリナマイシン投与量 (mg/日)	X線線量 累計 (γ)	血色素量 (%)	赤血球数 ($\times 10^4$)	白血球数	分葉核 (%)	杆状核 (%)	リンパ球 (%)	単球 (%)	エオジン 嗜好球 (%)
25/VI	—	600	75	320	5600	—	—	—	—	—
1/VII	—	1600	70	350	3000	—	—	—	—	—
9/VII	2	3000	70	363	2900	45	20	30	4	1
10/VII	3	3200	—	—	—	—	—	—	—	—
11/VII	5	3400	70	338	4200	62	15	13	5	5
12/VII	5	3600	—	—	—	—	—	—	—	—
13/VII	5	3800	55	273	4200	67	11	14	2	6
14/VII	5	3800	—	—	—	—	—	—	—	—
15/VII	—	4000	60	328	4000	58	13	18	3	8
18/VII	—	4600	65	303	4000	61	14	16	3	6
23/VII	—	5200	60	345	5400	62	14	12	5	7

表7 症例(1)の血液生化学及び肝機能所見

	総蛋白 (g/dl)	A/G	尿素窒素 (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
17/VI	7.2	1.0	29	140	4.4	109
17/VII	6.8	1.05	15	149	4.5	108

	総コレステ ロール (mg/dl)	黄疸指数	チモール 濁濁反応	硫酸亜鉛 反応	アルカリ性 フォスファター ゼ(Bessy 単位)
17/VI	240	4	0.8	5.8	—
17/VII	235	4	0.6	6.2	2.8

る。

マリナマイシンの作用機構に関しては、推定の域を出ないが、照射前に投与しても、照射後に投与しても、ほぼ同程度の生存率の上昇がみられるから、マリナマイシンは放射線の作用を直接、防護するものでなく、生体の細網内皮系などに働いて、間接的に放射線に対する抗抗を高めるものと考えられる。

(二) 臨床成績並びに考按

マリナマイシンの白血球増多作用を、臨床的に検討した結果は次の通りである。

(症例1) ○田○太○氏 61才 男

舌癌の患者で、局部にRa針を15/VIから20/VIまで挿入、約6000rの照射を終了後、左側頸部にX線(200KV, 15mA, 線源皮膚間距離40cm, 照射野 $10 \times 8 \text{ cm}^2$)で後照射を施行中に、白血球が減少したので、マリナマイシンを投与した。全身

状態は、良好だったので、他に何も注射を行なっていない。

この症例は、表(6)の如く、白血球減少の著明となつた9/VIIから、マリナマイシンの投与を開始し、14/VIIまでに25mgを投与した。マリナマイシンの投与によつて確かに白血球の増加が認められる。そしてその増加は投与を中止し、X線照射は続行中だったが、減少しなかつた。血液像では、分葉核及びエオジン嗜好球の増加が認められた。注射局所に、最初の2日間は、腫脹、発赤を生じたが、その後は認められなかつた。なお全身的には、副作用は何も起らなかつた。

マリナマイシン投与前後における血液生化学的所見、肝機能及び尿所見は表(7)、(8)の通りである。

表(7)及び表(8)によると、この程度のマリナマイシンの投与では、全身的に何らの変化も認め

表8 症例(1)の尿所見

	尿蛋白	尿糖	尿ウロビリノーゲン	尿沈渣			
				赤血球	白血球	上皮細胞	円柱
18/VI	痕跡	⊖	⊕	1コ/数視野	3~4コ/每視野	2~3コ/每視野	⊖
24/VI	痕跡	⊖	⊕	1コ/2~3視野	1~2コ/每視野	3~4コ/每視野	⊖

表9 症例(2)の血液所見

	マリナマイシン投与量 (mg/日)	⁶⁰ Co線量 累計(X線も 加算)(γ)	血色素量 (%)	赤血球数 ($\times 10^4$)	白血球数	分葉核 (%)	杆状核 (%)	リンパ球 (%)	単球 (%)	エオジン 嗜好球 (%)
4/VII	—	3384	70	410	2900	35	4	46	8	7
8/VII	5	4076	70	422	2500	53	5	31	4	7
9/VII	5	4249	—	—	—	—	—	—	—	—
10/VII	—	4422	75	417	3300	64	3	27	3	3
11/VII	5	4422	—	—	—	—	—	—	—	—
12/VII	5	4595	70	424	3700	51	7	32	6	4
13/VII	5	4768	—	—	—	—	—	—	—	—
15/VII	—	5114 (照射終了)	70	441	4000	65	11	22	1	1
17/VII	5	—	—	—	—	—	—	—	—	—
19/VII	—	—	75	430	3400	51	5	34	3	7

表10 症例(2)の血液生化学及び肝機能所見

	総蛋白 (g/dl)	A/G	尿素窒素 (mg/dl)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)
8/VII	6.6	1.17	8	140	4.1	101
15/VII	6.8	1.07	6	140	4.7	103

	P (mg/dl)	総コレステ ロール (mg/dl)	黄疸指数	チモール 濁濁反応	硫酸亜鉛反応	アルカリ性フォ スファターゼ (Bessy 単位)
8/VII	4.5	285	4	1.5	6.6	1.5
15/VII	4.0	295	4	1.3	7.3	1.4

られない。

(症例2) ○田○氏 31才 男

脳下垂体腫瘍の患者で、術後の後照射として、脳下垂体部に両側から、3/VIIから25/VIIまでX線(200KV, 15mA, 線源皮膚間距離60cm, 照射野 $8 \times 8 \text{ cm}^2$)で2000rを照射し、以後は⁶⁰Co(線源病巣間70cm, 線量率58.7r/分, 照射野 $8 \times 8 \text{ cm}^2$)で照射を行なった。その時、白血球減少がみられたのでマリナマイシンを投与した。この患者も全身状態は良好だったので、他には全然注射を使用していない。その結果は表(9)の如く

である。

マリナマイシンは白血球減少が著明となった8/VIIから投与し、総計30mgを注射した。白血球数は僅かながらも上昇の傾向を示している。赤血球数には殆んど影響がなく、血液像では、分葉核が増加している。エオジン嗜好球は、むしろ減少している。注射局所には、注射のたびに、発赤、腫脹、圧痛を生じたが、全身的には、副作用は何も見られなかった。

マリナマイシン注射前後における血液生化学的所見、肝機能及び尿所見は表(10)、(11)の如く

表11 症例(2)の尿所見

	尿蛋白	尿糖	尿ウロビリノーゲン	尿沈渣			
				赤血球	白血球	上皮細胞	円柱
25/Ⅶ	痕跡	⊖	⊕	—	—	—	—
15/Ⅷ	痕跡	⊖	⊕	1コ/每視野	1~2コ/每視野	1コ/3~4視野	⊖

表12 症例(3)の血液所見

	マリナマイシン投与量 (mg/日)	Endoxan投与量累計 (mg)	血色素量 (%)	赤血球数 (×10 ⁴)	白血球数	分葉核 (%)	杆状核 (%)	リンパ球 (%)	単球 (%)	エオジン嗜好球 (%)
2/Ⅸ	5	600	70	438	3300	39	4	45	3	9
3/Ⅸ	5	700	—	—	—	—	—	—	—	—
5/Ⅸ	5	900	65	394	3600	—	—	—	—	—
6/Ⅸ	5	1000	—	—	—	—	—	—	—	—
7/Ⅸ	5	1100	70	426	3400	50	1	37	7	5
9/Ⅸ	5	1300	65	393	4400	50	3	36	8	3
10/Ⅸ	5	1400	—	—	—	—	—	—	—	—
12/Ⅸ	5	1600	75	456	4800	50	7	35	5	3

である。

表(10)及び表(11)によると、この症例でもマリナマイシンの投与によって、肝障害、腎障害などの副作用は認められない。

(症例3) ○水○市氏 22才 男

骨肉腫の患者で、右大腿切断術後に、肺転移を生じ、Endoxanを静注していたが、白血球減少著明となつたため、マリナマイシンを投与した。なお、Endoxan投与前にX線照射も行なつている。この患者も全身状態は良好だつたのでEndoxan以外には注射を併用していない。

マリナマイシンは白血球減少の著明となつた2/Ⅸから投与を開始し、12/Ⅸまでに40mgを注射した。白血球は9/Ⅸ頃から増加している。血液像では分葉核の増加が認められるが、エオジン嗜好球はむしろ減少している。注射局所には、注射の

表13 症例(3)の肝機能所見

	総蛋白 (g/dl)	黄疸指数	チモール濁濁反応	硫酸亜鉛反応	アルカリ性フォスファターゼ (Bessy単位)
27/Ⅷ	6.6	8	3.5	12.0	2.5
12/Ⅸ	6.8	5	2.9	9.5	2.9

たびに、発赤、腫脹、圧痛を生じたが、全身的には異常所見は認められなかつた。

マリナマイシン投与前後における肝機能及び尿所見は、表(13)、(14)の如くである。

表(13)及び表(14)によると、この症例でもマリナマイシン40mgの投与は、肝及び腎に何らの障害をも与えていない。そして投与前に存在した軽度の肝障害は、投与後にむしろ改善されている。

以上の3例からマリナマイシンの効果を判定するのは早計であるが、マリナマイシンには、白血

表14 症例(3)の尿所見

	尿蛋白	尿糖	尿ウロビリノーゲン	尿沈渣			
				赤血球	白血球	上皮細胞	円柱
29/Ⅷ	痕跡	⊖	⊕	1コ/2~3視野	2~3コ/每視野	1~2コ/每視野	⊖
11/Ⅸ	痕跡	⊖	⊕	⊖	1コ/1~2視野	1コ/每視野	⊖

球増多作用があると考えられ、この増多作用は放射線による白血球減少に対しても、制癌剤による白血球減少に対しても有効である。しかしながら、マリナマイシンの白血球増多作用は既存の白血球増多剤と比較して、特にすぐれている程、顕著なものではない。またマリナマイシンによる白血球増多作用の作用機序が問題であり、3例とも注射局所に、発赤、腫脹、圧痛と云う炎症反応を起しているし、血液像をみても、分葉核の増加が目立っている点から、この炎症が、白血球を増加させているのではないかとの疑念を生ずる。この点に関しては、今後の検討が必要である。マリナマイシンの肝、腎に対する障害は上記の臨床データから判断すると、全然ないと思われる。

3) コンドロン

(イ) 実験目標

結合組織の1つの成分であるコンドロイチン硫酸は結合組織を増強させることにより、肝疾患²⁸⁾、腎疾患リウマチ²⁹⁾、などに効果があると云

われ、また老化防止作用³⁰⁾も認められるとのことである。そこで生体の結合組織を増強させることが、ひよつとすると放射線に対する抵抗を高めることになりはせぬかと考え、この薬剤の放射線防護作用をマウスの30日生存率を指標として検討してみた。

(ロ) 実験方法

動物には ddD系マウスの雌で、体重20gr 前後のものを使用した。飼育条件、飼料は、マリナマイシンの時と同様であり、照射方法も同じである。照射条件は、線源被体体間距離75cm、照射野15×15cm²、線量率58.1r/分、照射時間14分にて、813r を照射した。

コンドロンは科研の3%注射液を使用し、その0.2ccをマウス腹腔内に投与した。コンドロンの急性毒性は、マウス尾静脈注入にてLD₅₀ が16mg/10gである。

(ハ) 実験結果並びに考按

マウスは3群に分け、第1群には、照射前1時

表15 第1群(対照群)の生存数

照射後日数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
死亡数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	2	1	1
生存数	16	16	16	16	16	16	16	16	16	16	15	13	11	10	9

照射後日数	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
死亡数	2	2	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
生存数	7	5	5	5	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3

30日生存率 $1/16 \rightleftharpoons 18.8\%$

表16 第2群(照射前投与群)の生存数

照射後日数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
死亡数	0	0	1	0	0	0	0	0	1	2	3	5	3	1	1
生存数	24	24	23	23	23	23	23	23	22	20	17	12	9	8	7

照射後日数	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
死亡数	2	0	0	0	0	2	0	1	1	0	0	0	0	0	0
生存数	5	5	5	5	5	3	3	2	1	1	1	1	1	1	1

30日生存率 $1/24 \rightleftharpoons 4.2\%$

表17 第3群（照射後投与群）の生存匹数

照射後日数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
死亡数	0	0	0	0	1	1	1	0	0	3	2	3	3	1	1
生存数	16	16	16	16	15	14	13	13	13	10	8	5	2	1	0

照射後日数	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
死亡数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生存数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

30日生存率 $\%_{16} = 0\%$

間に、生理的食塩水を 0.2cc宛腹腔内に投与し、これを対照群とした。第2群には、照射前1時間にコンドロン 0.2cc宛を腹腔内に投与した。第3群には照射後1時間にコンドロン 0.2cc宛を腹腔内に投与したその実験成績は、表に示す如くである。

表 (15), (16), (17)の結果をみると、コンドロンは照射前に投与しても、照射後に投与しても、マウスの30日生存率を高めるところか、却つて対照群に較べて生存率を低下させている。コンドロン投与マウスの中には、下痢を起したものが多く認められた点から、コンドロンの副作用である下痢が生体の抵抗力を弱め、生存率を低下させたと考えられる。

4) マクロビン

(イ) 実験目標

マクロビンは強力な蛋白同化作用を持ち、組織修覆作用も有している。また中山³⁵⁾によつて、食道癌患者を ^{60}Co にて照射した時に認められる血清蛋白及び A/G 比の減少、また残余窒素の増加

は、マクロビンと同系統のアナドロールを使用すると、前2者は増加し、後者は減少すると報告されている。そこでマクロビンに、どの程度の放射線防護作用があるかをマウスの30日生存率を指標として検討した。

(ロ) 実験方法

動物には、ddD 系マウスの雌で、20gr 前後のものを使用した。8匹を1群とした飼育条件、飼料、照射方法はマリナマイシンの時と同様である。照射条件は、 ^{60}Co による全身照射で、線源被射体間距離75cm、照射野 $15 \times 15\text{cm}^2$ 、線量率57.4 r/分、照射時間14分で、804r を照射した。

マクロビンは帝国臓器製の10mg/cc の懸濁液を使用し、その 0.1cc (1mg) 宛をマウスの腹腔内に投与した。この投与量は、人間の常用量と比較すると、約 100倍の大量である。

(ハ) 実験結果並びに考按

マウスは5群に分け、第1群には、照射前1時間に生理的食塩水を 0.1cc宛腹腔内に投与し、これを対照とした。第2群には、照射前1時間にマ

表18 第1群（対照群）の生存匹数

照射後日数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
死亡数	0	0	0	0	2	2	0	0	2	1	3	0	1	0	0
生存数	16	16	16	16	14	12	12	12	10	9	6	6	5	5	5

照射後日数	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
死亡数	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
生存数	4	4	3	3	3	3	3	2	2	2	2	2	2	2	2

30日生存率 $\%_{16} = 12.5\%$

表19 第2群(照射前投与群)の生存匹数

照射後日数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
死亡数	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	2	3	1	0
生存数	16	16	16	16	15	15	15	14	14	13	13	11	8	7	7

照射後日数	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
死亡数	0	0	2	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
生存数	7	7	5	4	4	4	3	2	2	2	2	2	2	2	2

30日生存率 $^{2}/_{16} = 12.5\%$

表20 第3群(照射後投与群)の生存匹数

照射後日数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
死亡数	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	5	2	0	2	0
生存数	16	16	16	16	15	15	15	14	13	12	7	5	5	3	3

照射後日数	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
死亡数	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
生存数	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1

30日生存率 $^{1}/_{16} = 6.3\%$

表21 第4群(連続投与対照群)の生存匹数

照射後日数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
死亡数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	1	2	0
生存数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	5	4	3	1	1

照射後日数	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
死亡数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生存数	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

30日生存率 $^{1}/_{8} = 12.5\%$

表22 第5群(連続投与群)の生存匹数

照射後日数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
死亡数	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	1	4	1	2	0
生存数	16	16	16	16	15	15	15	15	15	13	12	8	7	5	5

照射後日数	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
死亡数	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
生存数	5	4	3	2	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1

30日生存率 $^{1}/_{16} = 6.3\%$

クロビン 0.1cc宛を腹腔内に投与，第3群には照射後1時間に，マクロビン 0.1cc宛を腹腔内に投与した。第4群には，照射前1時間に生理的食塩水 0.1cc宛を，照射後2日目及び5日目に，第2回，第3回目の生理的食塩水 0.1cc宛の投与を行なった。これは第5群に対する対照である。第5群は，第4群の生理的食塩水の代りに，マクロビンを，同様3回 0.1cc宛腹腔内に投与した。実験結果は表に示す如くである。

この実験では，常用量と比較して，大量を用いたため，投与量については疑問が残るが，マクロビンも放射線の致死作用に対しては防護効果が殆んどないと考えられる。また照射後に投与した場合及び連続的に投与した場合には，対照群の生存率12.5%に対し，生存率 6.3%であり，却つて対照より悪い結果となつている。

5) ビドキサール

(イ) 実験目標

ビタミン B₆ (Pyridoxin) は1943年に放射線宿酔に効果²²⁾²⁵⁾があると報告され，また白血球減少防止にも有効とされている。このビタミン B₆ の活性型であるピドキサールも，最近制癌剤による白血球減少に対して，予防或いは，治療効果があると報告されているので，この薬剤の放射線防護作用を，マウスの30日生存率を指標として検討した。

(ロ) 実験方法

動物には ddD系マウスの雌で，体重20gr 前後のものを使用した。8匹を1群とした飼育条件，飼料及び照射方法はマリナマイシンの時と全く同様である。照射条件は線源被射体間距離75cm，照射野15×15cm²，線量率57.4r/分，照射時間14分にて，804r の ⁶⁰Co による全身照射である。ピドキサールは中外製薬の10mg/cc のものを使用し，

表23 第1群(対照群)の生存匹数

照射後日数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
死亡数	0	0	2	3	2	1	0	0	0	0	1	1	1	1	2
生存数	16	16	14	11	9	8	8	8	8	8	7	6	5	4	2

照射後日数	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
死亡数	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生存数	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

30日生存率 $^{1/16} = 0\%$

表24 第2群(照射前投与群)の生存匹数

照射後日数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
死亡数	0	0	0	0	1	2	0	0	1	0	0	0	1	2	1
生存数	16	16	16	16	15	13	13	13	12	12	12	12	11	9	8

照射後日数	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
死亡数	3	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生存数	5	4	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

30日生存率 $^{1/16} = 6.3\%$

表25 第3群（照射後投与群）の生存匹数

照射後日数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
生存数	0	0	0	2	5	2	1	1	0	0	2	0	0	1	0
死亡数	16	16	16	14	9	7	6	5	5	5	3	3	3	2	2
照射後日数	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
死亡数	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生存数	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

30日生存率 %₁₅ = 0%

その 0.1cc (1mg) をマウス腹腔内に投与した。この投与量も臨床での常用量と比較すると、かなり大量である。

(ハ) 実験結果並びに考按

マウスは3群に分け、第1群には、生理的食塩水 0.1cc宛を照射前1時間に投与し、これを対照群とした。第2群にはビドキサール 0.1cc宛を照射前1時間に投与し、第3群にはビドキサール 0.1cc宛を照射後1時間に投与した。投与は全部腹腔内である。その結果は表に示す如くである。

この実験では、対照群の生存率が 0%となつたため、照射前投与群の生存率 6.3%と云うのが、どの程度有効かはつきりしないが、マクロビンでの実験条件と殆んど変らぬ条件で、この実験を行なつたから生存率 6.3%と云うのは、大した効果でないと考えられる。また照射後投与群では全然効果が認められなかつた。

(イ) 考按並びに結論

放射線の化学的防護を考えると、薬剤を照射前に投与して、放射線によつて起される生体内の化学的变化に、その物質を関与させ、生体への放射線の悪影響を未然に防止する場合と、薬剤を照射後に投与して、既に放射線によつて惹起された生体の変化の恢復過程に、その物質を働かせようとする2つの場合がある。Anoxiaを起す物質、AETの系列物質その他の所謂放射線防護物質はすべて前者に属し、照射後に投与しても、効果のないことが知られている。それ故、この系統の薬剤は、既に放射線を被曝した患者に対しては、全然効果がなく、また実際の放射線治療にあつて

は、これらの薬剤が、腫瘍の放射線感受性にどう影響するか確認されてなく、感受性を低下させたりすれば、意味がなくなるから、実用の域ではない。そこで放射線を受けた生体の抵抗力を高め、恢復過程を促進する後者の範疇に属する薬剤の登場が望まれる。今迄は、この目的で骨髓移植¹⁰⁾が用いられたり、脾臓や肝臓エキス⁹⁾¹¹⁾が使用されたりしたが、それらの効果も著るしいものではない。

この実験では、マリナマイシン、コンドロン、マクロビン、ビドキサールと、みな照射前及び照射後に投与して、上記の両作用が、これら薬剤にみられるかどうかを検討した。その結果では、マナマイシンを除いて、3者とも、どちらの作用も認められなかつた。ただマリナマイシンだけは著効はないが、照射前に投与しても、照射後に投与してもある程度の防護効果が認められた。ただし照射前に投与した際も、薬剤の効果が照射後まで残っていることは考えられ、マリナマイシンの照射前の効果は、純粋な意味での放射線防護作用かどうかは疑わしい。それ故マリナマイシンは、AETなどとは異なり、どちらかといえば、放射線障害に対する生体の恢復能力を増進させる作用を持っていると考えられる。

次に、この実験では、放射線に対する防護効果を、マウスの30日生存率を指標として、即ち放射線の致死作用に対する防護効果を、ただ1回の大量照射で検討したのであるから、放射線治療で日常用いられている分割照射とは条件が異なり、上記の結果をそのまま、臨床に適用できないのは勿

論で、また白血球減少などに対し、コンドロン、マクロビン、ピドキサールが防護効果を持っていないとも云いきれない。それ故分割照射の実験条件を設定して、これらの薬剤の効果を検討することも必要と思う。

またマリナマイシンを除いて、他の3薬剤での実験は、動物数が少なく、これだけでは、最終的結論を引き出すのは早計である。しかし、これだけの動物数でも薬剤が有効であるかどうかの Screening test としては価値があると考えられる。

結論として、マリナマイシンは、マウスの30日生存率を指標としての放射線防護作用では、対照群の生存率が25%であるのに対し、照射前投与群及び照射後投与群のそれは、それぞれ37.5%及び34.4%で、照射前に投与しても、照射後に投与しても、ある程度の効果が認められる。そして臨床的に検討した結果では、白血球減少に対する回復効果も認められる。だがこの白血球増多作用は、マリナマイシンに附随する炎症反応が、どう関与しているかが問題で、今後の検討を必要とする。マリナマイシンの肝及び腎に対する副障害は全然認められない。

コンドロン、マクロビン、ピドキサールは、常用量と比較して大量を投与した時、マウスの30日生存率を指標としての放射線防護作用は、全然認められなかった。

(本研究のうち、マリナマイシンに関する研究は、防衛庁の委託研究費(昭和38年度)によつて行なわれた。)

文 献

- 1) Arbusow, S.J., A.M. Staschkow, W.P. Korotkova: Strahlentherapie, 120, 87~97, 1963. — 2) Ashikawa, J.K., O.K. Anderson: Rad. Res, 13, 99~107, 1960. — 3) Bacq, Z.M., A. Herve: Brit. J. Radiol, 24, 617~621, 1951. — 4) Bacq, Z.M., G. Dechamps, P. Fischer, A. Herve, H.L. Bihan, J. Lecomte, M. Pirotte, P. Rayet, Science, 117, 633~636, 1953. — 5) Bacq, Z.M.: Acta Radiol, 41, 47~55, 1954. — 6) Benson, R.E., S.M. Michaelson, W.L. Downs, E.A. Maynard J.K. Scott, H.C. Hodge, J.W. Howland: Rad. Res, 15, 561~572, 1961. — 7) Chapman, W.H., E.P. Cronkite: Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med. 75, 318~322, 1950. — 8) Cohen, A., L. Cohen: Brit. J. Radiol, 35, 200~204, 1962. — 9) Cole, L.J., M.C. Fishler, M.E. Ellis, V.P. Bond: Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med. 80, 112, 1952. — 10) Cole, L.J., V.P. Bond, M.C. Fishler: Science, 115, 644~646, 1952. — 11) Cole, L.J., M.C. Fishler, M.E. Ellis: Radiology, 64, 201~206, 1955. — 12) Cronkite, E.P., G. Brecher, W.H. Chapman: Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med. 76, 396~398, 1951. — 13) DiStefans, V., P.S. Korn, D.E. Leary: Rad. Res. 18, 177~185, 1963. — 14) Doherty, D.G., W.T. Burnett: Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med. 89, 312~314, 1955. — 15) Doherty, D.G., W.T. Burnett, R. Shapira: Rad. Res. 7, 13~21, 1957. — 16) Hartweg, H.: Strahlentherapie, 102, 305~310, 1957. — 17) Jacobson, L.O.: Am. J. Roent. 72, 543~555, 1954. — 18) Langendorff, M., H.J. Melching, H. Langendorff, R. Koch, R. Jaques: Strahlentherapie, 104, 338~344, 1957. — 19) Makinodan, T.: Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med. 92, 174~179, 1956. — 20) Maqsood, M.: Brit. J. Rad. 35, 327~336, 1962. — 21) Maqsood, M.: Brit. J. Rad. 35, 628~631, 1962. — 22) Maxfield, J.R., A.J. McIlwain, J.E. Robertson: Radiology, 41, 383~388, 1943. — 23) Patt, H.M., E.B. Tyree, R.L. Straube, D.E. Smith: Science, 110, 213~214, 1949. — 24) Patt, H.M., D.E. Smith, E.B. Tyree, R.L. Straube: Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med. 73, 18~21, 1950. — 25) Shorvon, L.M.: Brit. J. Radiol. 19, 369~370, 1946. — 26) Smith, W.W., I.M. Alderman: Rad. Res. 17, 594~607, 1962. — 27) Storer, J.B., J.M. Coon: Proc. Soc. Exptl. Biol. & Med. 74, 202~204, 1950. — 28) 河田肇, 小泉岳夫: 最新医学, 13 (3), 701~710, 1958. — 29) 大島良雄, 青木文枝, 横張竜一, 大土井淑郎, 東威, 古市三枝子, 村田克己: 診療, 12 (9), 1143~1151, 1959. — 30) 吉田常雄, 小泉岳夫: 診療, 12 (9), 1170~1177, 1959. — 31) 添田百枝: J. Antibiotics, Ser. B. 12 (4), 300~304, 1959. — 32) 戸木田菊次: Marinamycin に関する研究報告会(防衛庁第2技研)(21/XI, 1962). — 33) 島田信勝: Marinamycin に関する研究報告会(防衛庁第2技研)(25/III, 1963). — 34) 添田百枝: 日医放誌, 23 (6), 735~740, 1963. — 35) 中山恒明: アナドロール錠, その臨床上の諸問題の解明, 108~114 (塩野義製薬発行).