



Title	放射線防護剤の作用曲線と補正投与時間の提唱MEG・HBr及びMEG・1/2H ₂ SO ₄ について
Author(s)	岡村, 重昭; 片山, 仁; 吉本, 清一
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1961, 21(8), p. 773-779
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19534
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

放射線防護剤の作用曲線と補正投与時間の提唱

MEG・HBr 及び MEG・ $\frac{1}{2}$ H₂SO₄ について

九州大学医学部放射線医学教室（指導 入江英雄教授）

岡村 重昭 片山 仁 吉本 清一

（昭和36年11月6日受付）

The advocacy of the “action curve” and the “corrected
administration time” of protective agent— Special experiment of MEG・HBr and MEG・ $\frac{1}{2}$ H₂SO₄ —

By

Shigeaki Okamura, Hitoshi Katayama
and Seiichi YoshimotoDepartment of Radiology, Faculty of Medicine,
Kyushu University, Fukuoka, Japan
(Director: Dr. Prof. Hideo Irie)

The best administration time of protective agents (2-Mercaptoethylguanidine hydrobromide and 2-Mercaptoethylguanidine hydrosulphite) was studied.

Analysing the results of the effect of the administration time, it is noticed that there are two factors which influence the effect, the one is administration time (the time between administration and beginning of irradiation) and the other is the duration of irradiation. Assuming the effect of protective agent centre on the midpoint of the duration of irradiation, we advocate the “administration time + $\frac{\text{irradiation time}}{2}$,” as the corrected administration time.

1) The best (corrected) administration time of MEG・HBr and MEG・ $\frac{1}{2}$ H₂SO₄ is about 20 minutes before the beginning of irradiation.

2) Analysing the curves relating the survival rate and the corrected administration time of these two agents, there is no significant difference between these two curves.

3) If we change the starting point of time from beginning of irradiation to end of administration, these curve relating the survival rate and the corrected administration is the curve relating the effect and the time after administration. In general, we advocate this curve as the action curve of protective agent.

緒 言

戦後各国において放射線防護剤の基礎的臨床的研究が広く行なわれて来ている。内でも Doherty¹⁾

等による S-2-Aminoethylisothiuronium Br HBr (以下 AET と略す) は現在の所最もよい防護効果を示している薬剤の一つである。

吾々はこのAETをNaOHで中和して得られる2-Mercaptoethylguanidine HBr(以下MEG・HBrと略す)及び九大医学部薬学科創製のMEG・ $\frac{1}{2}$ H₂SO₄²⁾(前者が液状でしか得られず不安定なのに比しこれは結晶で安定である)の2種の薬剤を使用して両者の防護効果を比較すると共にそれらの最良投与時間を検討する実験を行つて来た。

その結果を解析して2, 3の知見を得たので報告する。

実験方法

実験動物はd-dNマウス雄性20gr前後を用い各処置を確率的に割当てた。

実験薬剤はAETのNaOH中和によるMEG・HBr及びMEG・ $\frac{1}{2}$ H₂SO₄の2剤を用い、それぞれAETのマウスLD_{50/2}³⁾の等価量を腹腔内投与した。即ち1匹当りの使用量はMEG・HBrは5.15mg, MEG・ $\frac{1}{2}$ H₂SO₄は3.83mgであつて(いずれも0.5cc中に溶解), NaOH中和又は蒸留水に溶解調整後4時間以内に使用した。

照射方法

実験を3回に分けて行つたので少しづつ条件が異なるが、島津信愛号を使用し700r全身一時照射した。測定にはVictoreen chamber(70~5)を用いた。

第1回 MEG・ $\frac{1}{2}$ H₂SO₄ (1960. 3.21. ~1960. 5. 24.)

管電圧299KV, 管電流15mA, Cu 1.5mm+Al 0.5mm濾過で焦点動物間距離を30cm及び60cmとし照射時間5分32秒(線量率127r/m)及び23分25秒(線量率31.5r/m)の2種で照射した。薬剤投与時間は照射開始前0, 10, 20, 30, 40, 50, 60分の7種とした。

第2回 MEG・HBr (1960. 9.21. ~1961. 1. 26.)

管電圧, 管電流, 濾過板及び薬剤投与時間は第1回の場合と同様であるが, 焦点動物間距離を33cm及び66cmとし照射時間を6分(線量率116.4r/m)及び26分(26.9r/m)とした。

第3回 MEG・HBr及びMEG・ $\frac{1}{2}$ H₂SO₄ (1961.

5.2. ~1961. 6.1.)

管電圧, 管電流は第1, 2回と同様で濾過板にCu 0.3mm+Al 0.5mmを用い, 焦点動物間距離を28cmにし照射時間を1分30秒(線量率466r/m)で照射した。薬剤投与時間は照射開始前0, 10, 20, 30分の4種とした。

結果判定は照射30回後の生存率を以てした。

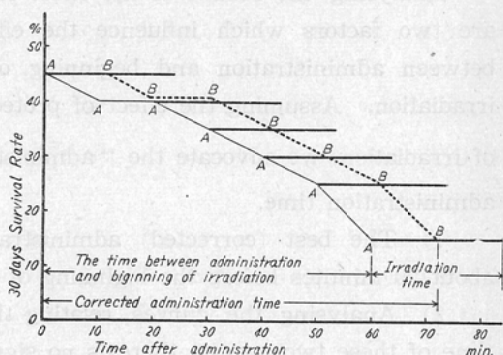
結果

第1回…MEG・ $\frac{1}{2}$ H₂SO₄

各処置共20匹1群である。第1表の如く5分32秒で700r照射群では20分前投与が, 23分25秒で照射した群では直前投与がそれぞれ45%の生存率を示し最もよい投与時間である。

Fig. 1. This is a curve of 30 days survival rate of the mice and the time after administration (a case of MEG・ $\frac{1}{2}$ H₂SO₄ 23 min. 26 sec. irradiation (700 r whole body irradiation) groups Table I and IV).

We have used the time between administration and beginning of irradiation (Time A) as administration time. However we assert that the corrected administration time (Time B = the time between administration and beginning of irradiation + $\frac{\text{irradiation time}}{2}$) is better than Time A.



第2回…MEG・HBr

各処置共12匹1群である。第2表の如く6分照射群では20分前投与が, 26分照射群では直前及び10分前投与が, 前者は58%後者は50%の生存率を示し最もよい投与時間である。

第3回…MEG・HBr及びMEG・ $\frac{1}{2}$ H₂SO₄

各処置共20匹1群である。第3表に示す様に両者共20分前投与が45%の生存率を示し最もよい投

Table I 30 days survival rate of the mice protected by $\text{MEG} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{SO}_4$

Administration time	0 min.	10 min.	20 min.	30 min.	40 min.	50 min.	60 min.
$\text{MEG} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{SO}_4$ 5'32'' Irradiation Groups	$\frac{7}{20}$ (35.0%)	$\frac{8}{20}$ (40.0%)	$\frac{9}{20}$ (45.0%)	$\frac{6}{20}$ (30.0%)	$\frac{6}{20}$ (30.0%)	$\frac{7}{20}$ (35.0%)	$\frac{5}{20}$ (25.0%)
$\text{MEG} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{SO}_4$ 23'25'' Irradiation Groups	$\frac{9}{20}$ (45.0%)	$\frac{8}{20}$ (40.0%)	$\frac{8}{20}$ (40.0%)	$\frac{7}{20}$ (35.0%)	$\frac{6}{20}$ (30.0%)	$\frac{5}{20}$ (25.0%)	$\frac{3}{20}$ (15.0%)

Administration time means the time between administration and beginning of irradiation.
These mice received 700 r whole body irradiation in two irradiation times, the one in 5 min.
32 sec. and the other in 23 min. 25 sec.

Table II 30days survival rate of the mice protected by $\text{MEG} \cdot \text{HBr}$

Administration time	0 min.	10 min.	20 min.	30 min.	40 min.	50 min.	60 min.
$\text{MEG} \cdot \text{HBr}$ 6 min. Irradiation Groups	$\frac{3}{12}$ (25.0%)	$\frac{6}{12}$ (50.0%)	$\frac{7}{12}$ (58.3%)	$\frac{6}{12}$ (50.0%)	$\frac{3}{12}$ (25.0%)	$\frac{3}{12}$ (25.0%)	$\frac{1}{12}$ (8.3%)
$\text{MEG} \cdot \text{HBr}$ 26 min. Irradiation Groups	$\frac{6}{12}$ (50.0%)	$\frac{6}{12}$ (50.0%)	$\frac{3}{12}$ (25.0%)	$\frac{2}{12}$ (16.6%)	$\frac{2}{12}$ (16.6%)	$\frac{2}{12}$ (16.6%)	$\frac{1}{12}$ (8.3%)

Administration time means the time between administration and beginning of irradiation.
These mice received 700 r whole body irradiation in two irradiation times, the one in 6 min.
and the other in 26 min.

Table III 30 days survival rate of the mice protected by $\text{MEG} \cdot \text{HBr}$ or $\text{MEG} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{SO}_4$

Administration time	0 min.	10 min.	20 min.	30 min.
$\text{MEG} \cdot \text{HBr}$ 1'30'' Irradiation Groups	$\frac{2}{20}$ (10.0%)	$\frac{7}{20}$ (35.0%)	$\frac{9}{20}$ (45.0%)	$\frac{8}{20}$ (40.0%)
$\text{MEG} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{SO}_4$ 1'30'' Irradiation Groups	$\frac{5}{20}$ (25.0%)	$\frac{8}{20}$ (40.0%)	$\frac{9}{20}$ (45.0%)	$\frac{7}{20}$ (35.0%)

Administration time means the time between administration and beginning of irradiation.
These mice received 700 r whole body irradiation in 1 min. 30 sec. irradiation time.

与時間である。

結果の解析

1) $\text{MEG} \cdot \text{HBr}$ 及び $\text{MEG} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{SO}_4$ の結果の比較

第1, 2, 3回の実験において, $\text{MEG} \cdot \text{HBr}$ で最良の生存率は第2回の実験で58%の生存率

を得たそれであり, $\text{MEG} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{SO}_4$ は第1回及び第3回の45%である。この $\text{MEG} \cdot \text{HBr}$ 及び $\text{MEG} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{SO}_4$ の間に有意の差は認められない。

2) 最良投与時間について

従来防護剤の投与時間としては, 投与より照射開始迄の時間のみ問題にされて照射持続時間は—

Table IV 30 days survival rate of the mice protected by $\text{MEG} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{SO}_4$
(Table I corrected by irradiation time)

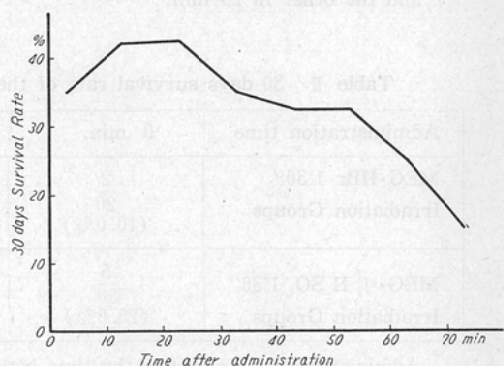
Corrected Administration Time	2'46'' after administration	12'46''	22'46''	32'46''	42'46''	52'46''	62'46''	72'46''
$\text{MEG} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{SO}_4$ 5'32'' Irradiation Groups	$\frac{7}{20}$	$\frac{8}{20}$	$\frac{9}{20}$	$\frac{6}{20}$	$\frac{6}{20}$	$\frac{7}{20}$	$\frac{5}{20}$	/
Corrected Administration Time		11'43'' after administration	21'43''	31'43''	41'43''	51'43''	61'43''	71'43''
$\text{MEG} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{SO}_4$ 23'26'' Irradiation Groups	/	$\frac{9}{20}$	$\frac{8}{20}$	$\frac{8}{20}$	$\frac{7}{20}$	$\frac{6}{20}$	$\frac{5}{20}$	$\frac{3}{20}$
Total	$\frac{7}{20}$ (35.0%)	$\frac{17}{40}$ (42.5%)	$\frac{17}{40}$ (42.5%)	$\frac{14}{40}$ (35.0%)	$\frac{13}{40}$ (32.5%)	$\frac{13}{40}$ (32.5%)	$\frac{10}{40}$ (25.0%)	$\frac{3}{20}$ (15.0%)

Corrected administration time means "the time between administration and beginning of irradiation + $\frac{\text{irradiation time}}{2}$ "

般に問題にされていない。しかし防護剤が体内に分布してこそ防護作用を発揮するのであるから、Reserpin⁴⁾の如く投与より照射開始迄の時間が照射持続時間に比し著しく長い場合は別として、照射開始迄の時間が照射持続時間に比して大差ない場合には当然この照射持続時間が考慮に入れられねばならない。そこで防護剤の作用は照射持続時間の midpoint に集中するとみなし、「投与より照射開始迄の時間」の代りに「投与より照射開始迄の時間 + $\frac{\text{照射持続時間}}{2}$ 」でもつて推論することにした。即ち第1図で時間A点よりも時間B点で効果を比較すべきであると考えた。この考えで第1表及び第2表を補正するとそれぞれ第4表及び第5表の如くなる。

第1回の実験、 $\text{MEG} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{SO}_4$ の場合では照射持続時間で補正しない場合(第1表)も補正した場合(第4表)においても、分散分析を行つてみて照射持続時間別にその生存率曲線間に有意の差は認められないけれども、照射持続時間で補正した方が補正しない場合よりその両曲線がよく一致する。第4表の生存率を合成して曲線を描くと、

Fig. 2. This is a curve of 30 days survival rate of the mice protected by $\text{MEG} \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{SO}_4$ and the time after administration. In this graph, it is used the corrected administration time.



その最高の山は第2図の如く約20分にあることになる。これを第3回の照射持続時間になるべく小さくした場合の結果(第3表)と比べると両者間に有意の差を認めない。

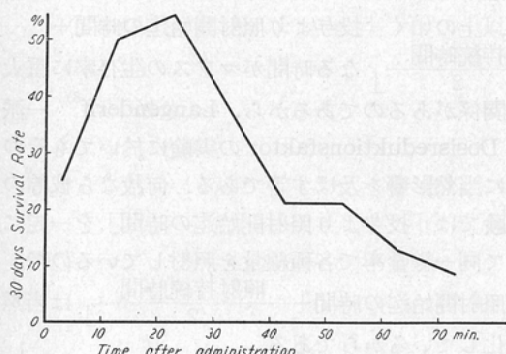
第2回の実験、 $\text{MEG} \cdot \text{HBr}$ の場合では照射持続時間で補正しない場合(第2表)に分散分析を行つてみると、照射持続時間別に5%水準で有意

Table V 30 days survival rate of the mice protected by MEG-HBr
(Table II corrected by irradiation time)

Corrected Administration Time	3' after administration	13'	23'	33'	43'	53'	63'	73'
		"	"	"	"	"	"	"
MEG-HBr 6' Irradiation Groups	$\frac{3}{12}$	$\frac{6}{12}$	$\frac{7}{12}$	$\frac{6}{12}$	$\frac{3}{12}$	$\frac{3}{12}$	$\frac{1}{12}$	/
MEG-HBr 26' Irradiation Groups	/	$\frac{6}{12}$	$\frac{6}{12}$	$\frac{3}{12}$	$\frac{2}{12}$	$\frac{2}{12}$	$\frac{2}{12}$	$\frac{1}{12}$
Total	$\frac{3}{12}$ (25.0%)	$\frac{12}{24}$ (50.0%)	$\frac{13}{24}$ (54.2%)	$\frac{9}{24}$ (37.5%)	$\frac{5}{24}$ (20.8%)	$\frac{5}{24}$ (20.8%)	$\frac{3}{24}$ (12.5%)	$\frac{1}{12}$ (8.3%)

Corrected administration time means "the time between administration and beginning of irradiation + $\frac{\text{irradiation time}}{2}$ "

Fig. 3. This is a curve of 30 days survival rate of the mice protected by MEG-HBr and the time after administration. In this graph, it is used the corrected administration time.



の差があるのに、照射持続時間で補正すると（第5表）両者間に有意の差を認めない。そこで第5表の両曲線を合成すると第3図の如くその最高の山は約20分にあり、これ又第3回の実験結果との間に有意の差を認めない。

以上により「投与より照射開始迄の時間」と比較して照射持続時間が余り短くない時には、有効な投与時間は「投与より照射開始迄の時間」よりも「投与より照射開始迄の時間 + $\frac{\text{照射持続時間}}{2}$ 」で考えるのが正しい事が示された。MEG-HBr及び MEG- $\frac{1}{2}\text{H}_2\text{SO}_4$ の最良投与時間はこの補正さ

れた投与時間が約20分となる時間である。（尤も照射持続時間が余り長くなる場合、例えば1時間にもわたる場合にはこれをそのまま適用出来るか否かは疑問である。）

3) 両薬剤の生存率曲線の経過の比較

第4表及び第5表において照射持続時間別に両者に差を認めなかつたので、各薬剤毎に両曲線を合成すると、MEG-HBr 及び MEG- $\frac{1}{2}\text{H}_2\text{SO}_4$ の

Fig. 4. This is a curve of 30 days survival rate of the mice protected by MEG (summarized graph of Fig. 1 and 2) and the time after administration. This curve is the "action curve of MEG". In this graph, it is used the corrected administration time.

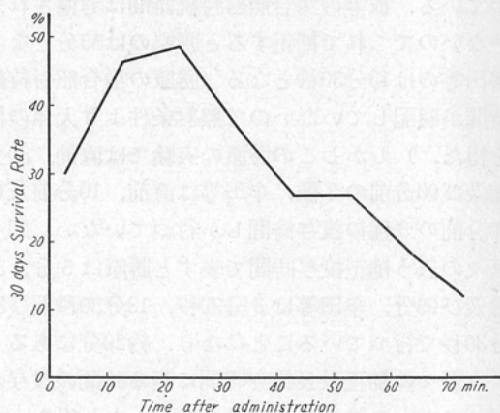


Table VI 30-days survival rate of the mice protected by MEG · HBr and MEG · $\frac{1}{2}$ H₂SO₄ (Summarized Table IV and V)

Corrected Administration Time	about 3' after administration	" 13' "	" 23' "	" 33' "	" 43' "	" 53' "	" 63' "	" 73' "
MEG · HBr Groups	25.0% $\left(\frac{3}{12}\right)$	50.0% $\left(\frac{12}{24}\right)$	54.2% $\left(\frac{13}{24}\right)$	37.5% $\left(\frac{9}{24}\right)$	20.8% $\left(\frac{5}{24}\right)$	20.8% $\left(\frac{5}{24}\right)$	12.5% $\left(\frac{3}{24}\right)$	8.3% $\left(\frac{1}{12}\right)$
MEG · $\frac{1}{2}$ H ₂ SO ₄ Groups	35.0% $\left(\frac{7}{20}\right)$	42.5% $\left(\frac{17}{40}\right)$	42.5% $\left(\frac{17}{40}\right)$	35.0% $\left(\frac{14}{40}\right)$	32.5% $\left(\frac{13}{40}\right)$	32.5% $\left(\frac{13}{40}\right)$	25.0% $\left(\frac{10}{40}\right)$	15.0% $\left(\frac{3}{20}\right)$
Total	30.0%	46.3%	48.4%	36.3%	26.7%	26.7%	18.8%	11.7%

Corrected administration time means "the time between administration and beginning of irradiation + $\frac{\text{irradiation time}}{2}$ "

両薬剤について補正投与時間と生存率の関係が得られる(第6表)。

この Br 塩及び SO₄ 塩の両曲線の経過を比較してみると両者間に有意の差は認められない。しかし SO₄ 塩に比し Br 塩の代謝の方がやや早い傾向がある。さてこの両者間に有意の差がないのでこの両者を合成すると第4図の如くなる。これは MEG の補正投与時間と生存率の間の関係を示すものである。

考 案

最良投与時間について

勝原⁵⁾は AET の最良投与時間は照射開始前30分といふ、牟田等⁶⁾は MEG · HBr で10分前と云っている。彼等の場合照射持続時間は考慮されていないのでこれで補正すると勝原のは35分となり牟田等のは13分30秒となる(勝原の場合照射持続時間が明記していないので照射条件より大体の値を得た。)しかしこの勝原の実験では直前、30分前及び90分前の3種、牟田等は直前、10分前及び30分前の3種の投与時間しか行っていない。即ち吾々の云う補正投与時間で表すと勝原は5分、35分及び95分、牟田等は3分30秒、13分30秒及び33分30秒で行っていることになり、約20分にあるという吾々の補正最良投与時間に当る時間の投与が行っていないのでこゝで論議の対象となり得ないの

は遺憾である(勝原の場合 AET をを用いているので AET → MEG と体内で Transguanylation が行なわれる時間も少しは見込まねばならないかと思う。)

以上の如く「投与より照射開始迄の時間 + $\frac{\text{持続時間}}{2}$ 」なる時間がマウスの生存率に重大な関係があるのであるから、Langendorff⁸⁾一派の Dosisreduktionsfaktor の実験に於いてもその値に当然影響を及ぼす筈である。何故なら彼等の実験では「投与より照射開始迄の時間」を一定にして同一線量率で各種線量を照射しているので、「照射開始迄の時間 + $\frac{\text{照射持続時間}}{2}$ 」は当然変化しているからである。

防護剤の作用曲線の提唱

一般に防護剤は生体に投与された生体内に分布している間に照射されて効果を示すわけである。こゝで防護剤の代謝が照射中も非照射中も変わらないものと仮定し且つ防護剤の作用は照射持続時間の midpoint に集中すると考えれば、投与終了時を時間の基点として各「投与より照射開始迄の時間 + $\frac{\text{照射持続時間}}{2}$ 」なる投与後の経過時間における各生存率は各々その時間における防護剤の防護作用をもつ形態で体内で最も防護されるべき臓器(群)における濃度と密接な関係がある筈である。

吾々はこの「投与より照射開始迄の時間+
照射持続時間
2」なる投与後の経過時間と生存率の曲線を放射線防護剤の(マウスの30日生存率を示標とした)作用曲線と呼ぶことを提唱したい。MEGの作用曲線は第4図に示す如くである。

MEGの作用曲線に就いては、著者等の1人片山が ^{35}S でlabelしたAETを用い体内分布を実験中であるので、AET→MEGのTransglutinylationの問題も関係するにせよ有効な解答が与えられると思われる。

結 論

吾々はMEG・HBr及びMEG・ $\frac{1}{2}\text{H}_2\text{SO}_4$ を用いマウスに700r全身一時照射を行い30日後の生存率を示標として最良投与時間を検討しその結果を解析した。

最良投与時間を論ずる時は照射持続時間をも含めて考慮さるべきであり、防護剤の作用は照射持続時間の midpoint に集中すると考えて、「投与より照射開始迄の時間」でより「投与より照射開始迄の時間+
照射持続時間
2」(補正投与時間)で考えられねばならない。

1) MEG・HBr 及び MEG・ $\frac{1}{2}\text{H}_2\text{SO}_4$ ではその最良投与時間はこの補正投与時間が約20分である様な時間である：

2) MEG・HBr と MEG・ $\frac{1}{2}\text{H}_2\text{SO}_4$ の生存率・

補正投与時間曲線を比較すると、両者間に有意の差はないが、Br 塩の方がやゝ代謝が早い様である。

3) 時間の基点を照射開始時間より投与終了時間に移して考えると、この生存率・補正投与時間曲線は防護剤の効果と投与後の経過時間の関係を示すことになる。MEGの曲線は第4図に示す如くであつて、一般にかゝる曲線を該防護剤の作用曲線と呼ぶことを提唱した。

(本論文の要旨は日本放射線影響学会第2及び第3回研究発表会、第33回及び第37回日本医学放射線学会九州地方会において発表した。又本論文の一部は既に医学のあゆみ(35:306, 1960)に投稿した。)

(本研究は文部省科学研究費の補助によるものであることを記し厚く感謝する。)

(本研究に対し終始御指導御鞭達下さった恩師入江教授及び本学薬学科田口教授、小嶋講師及び小森氏に厚く感謝致します。)

主要文献

- 1) R. Shapira et al.: Radiation Research, 7:22, 1957. — 2) 田口他: 薬誌, 81:1233, 1961. — 3) 岡村: 日医放誌, 19:2537, 1959. — 4) Langendorff et al.: Strahlentherapie, 108:57, 1959. — 5) 勝原: 日医放誌, 19:73, 1959. — 6) 牟田他: 日医放誌, 20:346, 1960. — 7) J.X. Khym et al.: Am. J. Chem. Soc., 79:5663, 1957. — 8) Langendorff et al.: Strahlentherapie, 108:251, 1959.