The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	X線照射による白血球減少の予防及び治療
Author(s)	添田, 百枝
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1962, 22(3), p. 199-203
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/19672
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

X線照射による白血球減少の予防及び治療

防衛庁技術研究部　第2研究所
添　田　百　枝

(昭和37年5月4日受付)

Protective and therapeutic effect of Marinamycin against Leucopenia in X ray irradiated Rabbits.

By
Momoe Soeda
From II Research Center, Research & Development H.Q. Japan Defense Agency

Radiation induced leucamia is a tempolary phenomena caused by the destruction in the blood forming organs.

In the case where each rabbit was exposed to 182 r the outstanding changes seen was leucopenia, but the hemogram was no changes seen, hence the peripheral white blood cell count, only was considered and protective and therapeutic experiments carried out.

1) M2 was injected intravenously into tame rabbits 3 times at intervals of a week. They were them each exposed to 182 r twice at intervals of 16 days. The white blood cells were them checked for 80 days once or twice a week and it was recognized that it took 10 days for the white blood cells to return to normal. Control group: The rabbits were exposed to 182 r without injection of M2 and it was found to take 73 days for the white blood cells. The effectivenes of injection of M2 before exposure was fully proved.

2) The rabbits were exposed once to 182-300 r each after 2-5 days 10 mg of M2 was intravenously incected increase in the number of white blood cells, it took 21 days.

From these experiments, of the exposure level to 182-300r both precentive and therapeutic treatment can be sucessfully carried out by means of M2 injection.

緒　言

放射能防護問題も原子力平和利用の急速な発展と悪性腫瘍等の治療にしばしば用いられる各種の放射線の利用と相俟つて，国際状勢の背景における防衛の意味からも，益々急を要する時代となつた．

さて，放射能障害による，急激な白血球減少は造血臓器の破壊作用によつて起る一時的の現象であるとはすでに Heineke[1)2)] によつて又 Bloom[3)-4)] 等の組織病理学的研究から，最近に到り，Gerstner 及び Gorman[5)] 等によつて明らかとなつた．即ち日常個性によつて動揺のある家兎のの中から，比較的白血球数の揃つたニュージランドの兎を選び，2匹宛に 100r，200～500r の各量をX線照射（260KVp，75cmの距離）した結果について報告している．これによれば exposure の量に関係なく[5)-7)]，11週間で回復し，この間隔を保ちながら，同じX線量を同じ兎に2度更に3度繰返えすことによつても radiation に対する sensitivity は変らないことを指適してい

る.

私共はさきに，X線照射による家兎の末梢血液像を小沢，深沢[8]によつて検査したところ，182 r，を50cmの距離から照射条件の範囲に於ては白血球数の減少以外は，病的細胞の出現もみられないし，特別の相関関係はみられない結果が得られたので，専ら末梢血液中の白血球数のみと追求した次第である.

江藤博士等の"放射線医学"の成書において，人をもふくめて，動物実験の結果，血液像の変化は"放射線の種類に関係なく，すべての放射線によつて同じような変化がみられると解釈してよい又同一線質の場合，線量の多いほど，血液像の変化もまた多彩となる"と記載されている.

悪性腫瘍症の治療の目的でX線照射した場合，又現在までに見出された制癌剤のすべては，即ちアレキレーティング因子，代謝拮抗物質，細胞毒，抗生物質（Sarcomycin, Carcinophilin, Mitomycin C, Sanamycin 等）は白血球数の減少を来すが故に，治療中止のやむなきに到ることがしばしばである．又正常細胞から癌細胞の変異説が半世紀に亘つて論ぜられている所以であるが1955年，細谷，添田は八丈島の土壌から Streptomyus carcinomycicus[9] を見出し，その産生物質は Carcinomycin と命名した．この抗癌性物質は癌細胞のみに働き，正常細胞は障害しないことを病理学的[10]に証明した．当時このことは癌学者の常識では考えられない事実であつた．其後も添田は Anti-tumor Antibiotics の探索を続け，有機溶媒系に移行しない菌体外毒素精製法で部分的濃縮される制癌性抗生物質中に正常細胞を阻害しないで癌細胞のみに作用する物質を追求中，本論に報告する Marinamycin[11)-13)]（以下 M^2 と略記）を見出した.

本物質は分子量は 467の糖誘導体と思われる抗生物質で，その抗元は Hapten と思われるのに，注射をうけた家兎の血清中に特異性抗体（沈降反応）を与える新事実を見出した.

この物質も癌細胞のみに作用し，正常細胞を阻害しない物質であることが分つた．のみならず，家兎の静脈内，マウス腹腔内に注射すると，末梢血液中の白血球数を平常時の2倍又はそれ以上に上昇させ，4－5日で平常にもどる事が分つたので，X線照注射による，白血球減少の予防及び治療に用いられるかどうかを実験し，興味ある知見が得られたので報告する.

実験の部

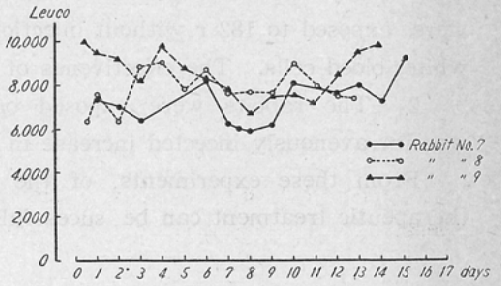
a) 実験に用いられた M^2 は明治製菓 K.K. の中間プラント（300l 仕込タンク）によつて作られた M^2 T-7, M^2 T-8, による II r powder[13] である.

b) 検査はすべて末梢血液中の白血球数を常法に従い Burker-Türk の計算盤で 1 cmm を10劃の平均値をとつた.

尚既知の放射能防護剤との比較については後報にゆづる.

実験1) 正常家兎の白血球数の平常値は，Table 1に示したように，3匹の家兎について毎日2週間静脈から採血して検査した処約3000～4000の巾をもつて動揺があることが分つた.

Table 1. The pheripheral white blood cell count of normal rabbits.



実験2) 正常家兎の静脈内に M^2 を注射した場合の白血球数のに上昇図については Table 2に示した．M^2 (II.r.p.)を50, 100, 200mg注射した場合，M^2 投与量と白血球増多数とは著明な比例はしない Pattern が得られた.

実験3) 正常家兎に M^2 を 100mg静脈内注射した場合の白血球数の増多の模様を毎日採血して検査した結果について Tableに掲げた．即ち24時間で最高を示し，階段的に4－5日で下降し7日頃

Table 2. The pheripheral white blood cell count in three rabbits repeated with M_2 injection.

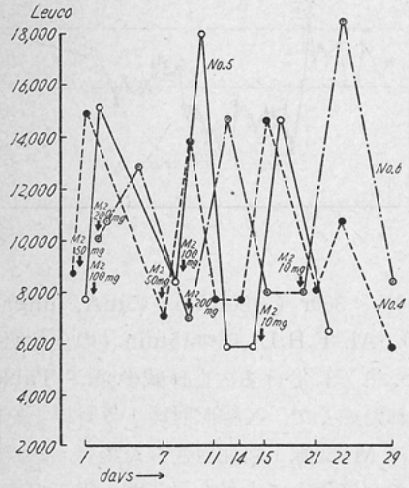
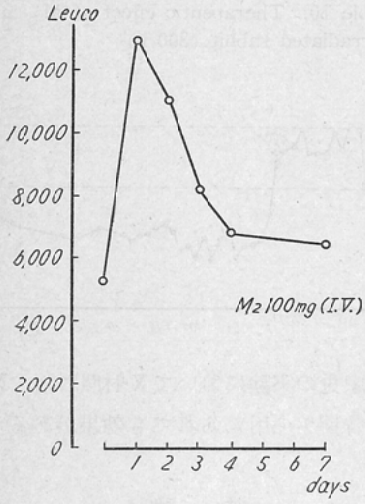


Table 3. The pheripheral white blood cell count in rabbit injected with M_2.



平常値にもどることが分つた.

実験4) 正常家兎の全身に 182r (80KVp. 10 mA, filter 1.0Al, 14min. F.H.D. 50cm) を4週間隔で2回照射した場合, 正常値に近づくのは10週以降の如くである. (Table 4)

実験5) M^2 を1週間隔で 100mgを2回と10mgを注射した後には 182r を16日間隔で2回照射した場合, Table 5に示したように, すでに10日後

Table 4. The pheripheral white blood cell count on whole-body irradiated rabbit.

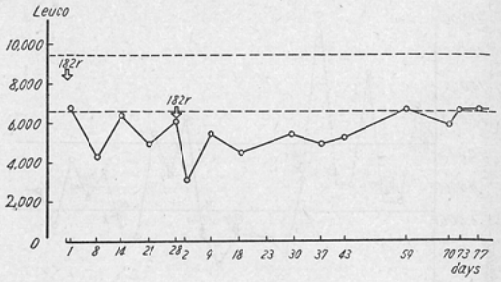
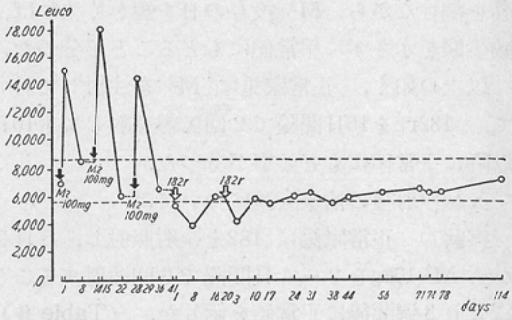


Table 5. Protective effect of M_2 in irradiated rabbit (No. 5)



に平常値にもどる結果が得られた.

実験6) 2匹の家兎 (No. 4, No. 6) に M^2 を1週間隔で3－4回注射した後, 182r. を20日間隔で2回照射した後に, M^2 を4～10日間隔で10mg宛を静脈内に注射した場合の結果については Table 6, 7に示した.

白血球数は M^2 注射後24時間で最高に達し4－5日で上昇カーブは下り, 次の M^2 注射で再び上

Table 6. Protective and therapeutic effect of M_2 in irradiated rabbit (No. 4)

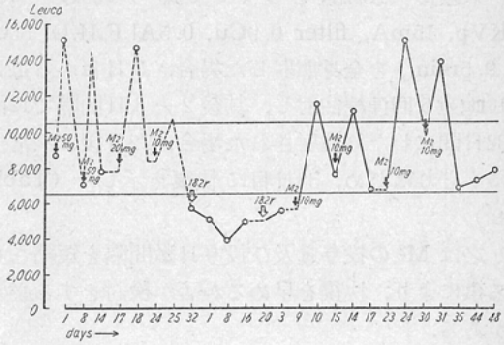
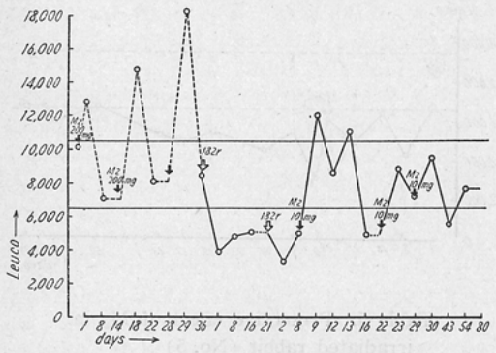


Table 7. Protective and therapeutic effect of M_2 in irradiated rabbit (No. 6)



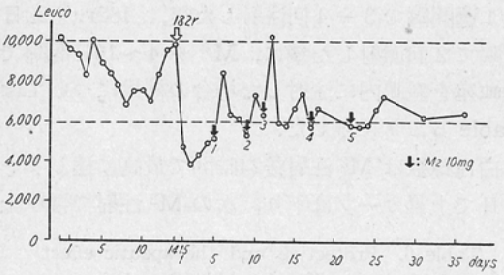
昇を続けながら，M^2 投与の日を短かくすれば，減少図を示さずに平常値にもどることが分つた．

以上の如く，正常家兎に M^2 を注射しておいて，182r，を16日間隔で2回X線照射しても10日以降に平常値にもどる事が分つた．

X線照射後の治療実験については

実験7）正常家兎に 182を全身照射し，5日目から M^2 10mgを2－4日間隔で6回注射することにより，3週間後に平常値を示した．（Table 8）

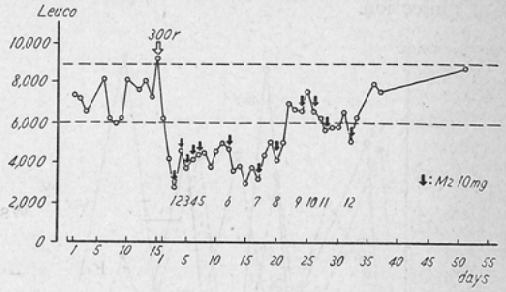
Table 8. Therapeutic effect of M_2 in irradiated rabbit (182 r)



実験8）X線量を多くして即ち 300r.（180 KVp, 15mA, filter 0.9Cu, 0.5Al.F.H.D. 50cm 9.5min.）を全身照射した場合，3日目から毎日10mg宛5回連続注射し，其後2－5日間隔で12回32日間にわたり注射された場合，22日後に平常値にもどりはじめ，33日目に快復を示した（Table 9）

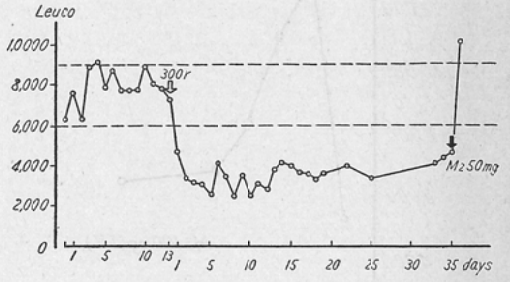
之は M^2 の投与量及び投与日数間隔を短縮させる事により，快復を早めるか否か検討をする必要がある．

Table 9. Therapeutic effect of M_2 in irradiated rabbit (300 r)



実験9）300r（120KVp. 15mA, filter 0.3 Cu＋0.5Al. F.H.D. 50cm15min.）の全身照射家兎（No. 8）に於ける白血球減少図は Table 10 に示された如くで，X線照射後1カ月以上を経過した後に M^2 50mg 1図注射された場合，24時間後減少値の2倍以上に上昇を示した．尚この表を作つた後4日目の検査では 6.150を示した．

Table 10. Therapeutic effect of M_2 in irradiated rabbit (300 r)



即ち，家兎の実験においてX射照射後，M^2 を如何なる時期から用いられても効果があることが分つた．

結　論

放線菌の一新様である Streptomyus marienois n. sp. Soeda の生産する Marinamycin は467の如く小さい分子量の糖の誘導体と思われる Antibiotics で，前報における研究によつて示された如く anti-tumor activityを示すのみならず，anti-lencopenic action を有し，家兎におけるX線障害による白血球減少症を速かに快復せしめ又予防しうる結果が得られた．

本研究は科学技術庁，原子力平和利用試験研究費によって行われた．

（この研究の一部は第7回防衛生学会（昭和36年10月25日）に大要は第3回放射能調査成果研究会（昭和36年11月28日）に報告した〕

文　献

1) Heinecke, H.: "Über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf Tiere," Munch, Med. Wschr. 50, 2090, 1903. —2) Heineke, H.: "Experimentelle Untersuchungee über die Einwirkung der Rontgenstrahlen anf das Knockenmark, nebst einigen BemerKungen über die Röntgentherapie der Leukaemie und Pseudoleukaemsie und des Sarkoms ". Dtsch. Z. Chir. 78, 2, 196, 1905. —3) Bloom W. et al.: "Some hematological effects of irradiation ". Blood, 3, 586 (1948). —4) Bloom W.: Radiology 49 : 344 (1947). Bloom, M.A. In: "National Nuclear Energy Series ". New York: Mc Grow Hill, 221, 162, 242 (1947). —5) Gerstner H. B. and H.A. Gorman: "Effect of repeated whole-body X-irradiation on peripheral white blood cell count of Rabbit ". Am. J. Phisiol. 197 (3), 568—570 (1959). —6) Valentine, W.N.M.L. Pearch & J.S. Lawrence: "Stadies on the radiosensitivity of bone marrow. Blood 7, 14 (1952). —7) Jacobson, L.O.: "The hematologie effect of ionizing rrdiation ", Radiation Biology, (on Hollaender, A) 1 (2), 1029—1090 (1954). Mc Grav Hill, N.Y. —8) 添田百枝，三富守，深沢義明，小沢啓邦："X線照射および Marinamycin 注射による家兎血液像" Nat. Def. Med. J. 9(5). 251～254(1962). —9) 江藤秀雄等編集："放射線医学"医学書院，First, Edition, Oct. (1959). —10) 細谷省吾，添田百枝"新抗癌性抗生物質 Carcinomysin, " Chemo-Pherapy 3 (4), 128—130 (1955). —11) 佐藤清："新癌性抗生物質 Carcinomyin, 病理学的方面の研究" Chemotherapy, 3 (4), 148—149 (1955). —12) 添田百枝："抗腫瘍性抗生物質 Marinamycin に関する研究" J. Antibisfics, Ser. B. 12 (4), 300 304 (1959). —13) Soeda, M., Sumiyama, H., Mitomi, M., Okumura, S., & Kamiko. K.: "Studies on the Production of Marinamycin, J. Med. Soc of Toko Univeraity, 8 (3), 1534—1536 (1961). —14) Okumura, S., Soeda, M., & Sumiyama, H.: Chemical Studies on Marinamycin, an anti-tumor Substance on purification of Marinamycin ". J. Med. Soc. of Toho University, 8 (3), 1537—1538 (1961). —15) 添田百枝："'Marinamycin の正常細胞に対する作用"（未発表）. —16) 添田百枝，三富守："Marinamycin の化学的研究について"第127回日本抗生物質学術研究会（昭，36，11，24日）に発表し，J. Antibiotics (1961) in press. —17) 添田百枝，三富守，小沢啓邦，深沢義明"X線照射による白血球減少家兎の治療成績，Nat. Def. Med. J. in Press. (1961).