

Title	放射線による急性腸死 (intestinal death) に対する AET 及び phenylephrine の防護効果に関する実験的研究
Author(s)	中塚, 春夫; 福井, 慶典
Citation	日本医学放射線学会雑誌. 1966, 26(5), p. 425-431
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/20236
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

特別掲載

放射線による急性腸死 (intestinal death)
に対する AET 及び phenylephrine の
防護効果に関する実験的研究

大阪市立大学医学部放射線医学教室 (主任 藤野守次教授)

中塚春夫 福井慶典

(昭和41年6月21日受付)

Comparative Studies on the Protective Action of the S, 2-aminoethyl-isothiuronium
Br. HBr (AET) and Phenylephrine on the Acute Intestinal Death of Mice

by

Haruo Nakatsuka and Yoshinori Fukui

Department of Radiology, School of Medicine, Osaka City University

(Director: Prof. Moriji Fujino)

Comparative studies on the protective action of the AET and phenylephrine against partial body irradiation of mice were studied.

The phenylephrine offered less protective effect on the acute intestinal death of abdomen irradiated mice as compared with that of AET. On the contrary, the phenylephrine and AET produced same degree of protective effect against irradiation of the abdomen shielded mice. The difference of this two compounds in the degree of protective activity suggest that phenylephrine and AET act via different pathway. The phenylephrine may produce a protective activity by means of tissue anoxia caused by vaso-constriction. And the phenylephrine may produce a greater degree of anoxia in the bone marrow and spleen than in the small intestine.

はじめに

腹部の放射線感受性の高い事実を初めて見出したのは1912年 Regaud, Nogier 及び Lacassagne²⁵⁾であった。腹部の放射線感受性の高い原因は消化管の感受性の高いことが主因であろうことは、その放射線障害の症状(食欲不振, 嘔吐, 嘔気, 下痢など)が消化管症状を呈することよりも推測される場所である。その後多くの人々の研究結果によつて放射線による消化管障害は全身照射時の骨髄障害とならんで致死作用の主因の一つと認められるに至つた。致死線量以上の線量を被曝し

た場合(1,000R ~ 1,0000R)の致死効果の主因は腸障害によることが確認され、この死のモードは急性腸死(acute intestinal death)と称されるに至つた。

著者²¹⁾は以前に各種血管収縮剤の放射線致死効果に対する防護効果につき研究し phenylephrine や naphazoline のように心臓作用が比較的弱くて、血管収縮作用が強く、しかも持続性のある薬剤の防護効果の著明なことを報告した。今回の実験においては、血管収縮剤の intestinal death に対する防護効果につき bone marrow death などと可

及的分離して検討する目的で、腹部照射マウスに対する防護効果を検討した。なお、腹部照射に対する対照実験として、腹部を遮蔽して全身照射を行なつたマウスに対する防護効果についても検討した。血管収縮剤の代表として phenylephrine を用い、SH基物質の代表として AET (S, 2-aminoethyl-isothiuronium Br HBr) を用い、作用機転を異にすると思われる両薬剤の防護効果を同一実験条件下に比較検討した。

研究方法

使用動物：dd 均一系マウス♂体重18g前後。
X線照射方法：動物を2群に分ち、一群には腹部照射を行ない、他の一群には逆に腹部を遮蔽して他の部分の全身照射を行なつた。マウスを麻酔せずに薄い木の板の上に固定し、腹部照射の場合には、上界は剣状突起、下界は股関節を結ぶ線との間を露出し、他の部分を鉛板(厚さ4mm)にて遮蔽して照射した。動物の鉛板による遮蔽状況を検討する目的で、X線撮影を行ない、消化管の大部分が照射野内にあり、しかも不必要な部分なるべく照射野内に含まれないように留意した。腹部遮蔽照射に際しては逆に上記の消化管の部位を鉛板にて遮蔽し他の部分に対して全身照射を行なつた。なお、本実験においてマウスの腹部照射部位の重量と非照射部位の重量の比を実測してみると、腹部照射部位の重量は全体重の34%±2であつた。X線照射には東芝製TX 200型深部治療装置を用いた。照射条件は、二次電圧200KV、二次電流20mA、濾過板Cu 0.5mm+Al 0.5mm、半価層Cu 1.08mm、皮膚焦点間距離50cm、線量率毎分30Rであつた。

AETは日本新薬製を用い、使用に際しては、その蒸溜水溶液にNaOHを加えて中性にして用いた。マウス一匹につきAET 5mgを0.5mlの容量にし、照射10分前後に皮下注射した。phenylephrineは興和化研製のネオシネジンをを用い、その0.1mgを食塩水で稀釈して0.5mlの容量にして照射10分前後に皮下注射した。

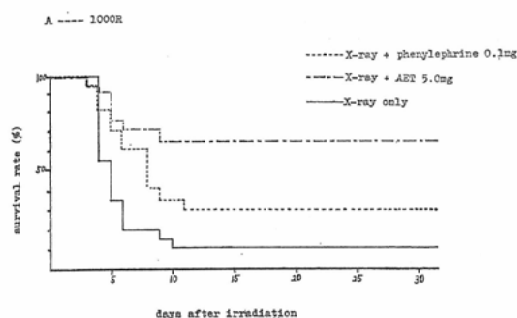
薬物注射後10分前後に腹部照射には1,000R、1,200R、1,500Rを、腹部遮蔽照射には1,200R、1,500R、2,000Rの照射を行なつた。照射後30日間にわたり、一般状態、体重、生存率を検討した。

本実験は秋の時期に20匹宛を一群として2回にわたつて行なわれた。飼育は飼育箱に10匹宛收容し、飲料水及び固型飼料を与えた。動物は生後より一定条件下に固型飼料にて飼育し、発育状況の一定したマウスを用いた。

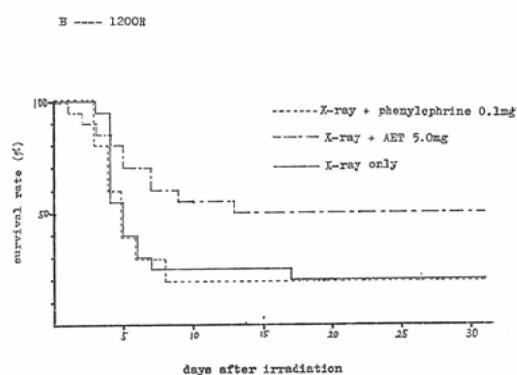
研究成績

A 腹部照射群に対するAET及びphenylephrineの防護効果

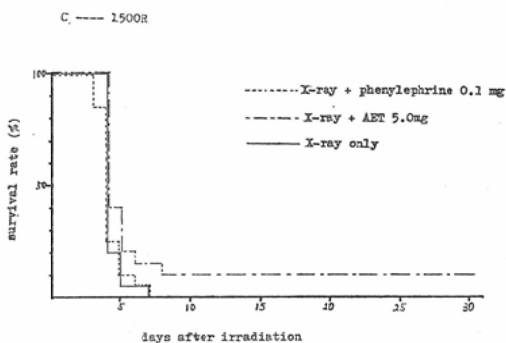
AET及びphenylephrine投与後腹部照射を行なつたマウスの生存率曲線は第1区のごとく、生存率は第1表のごとくである。すなわち、1,000R以上の線量による全身照射実験では3日後の死亡率が最も高かつたのであるが、腹部照射群では4～5日後の死亡率が最も高い。その期間を過ぎて生き残つた動物は以後10日ぐらいの期間には死亡するものもあるが、それ以後には殆んど死亡しない。肉眼的観察所見によれば、マウスは照射3～4日で衰弱しはじめ、下痢を伴うようになる。腹部照射群において急性腸死の時期に該当する3～5日間の生存率は次のようであつた。1,000R照射のみの対照群では3～5日間における生存率は35%であるが、AET投与群では75% phenylephrine投与群では70%の生存率を示し、両薬剤の防護効果が認められる。1,200R照射群では3～5日間における生存率は対照群において40%であり、AET投与群では70%であつて防護効果を示すがphenylephrine投与群では40%の生存率を示すにすぎず、その防護効果は殆んど認められない。1,500R照射群については、対照群では3～5日間に全数が死亡する。AET投与群では10%の生存率を示すが、phenylephrine投与群では全数が死亡する。このように照射線量が増大すると両薬剤共に防護効果が減退する。30日間生存率については、対照群、AET投与群、phenylephrine投与群において、それぞれ1,000R照射群では10%、65%、30%、1,200R照射群では20%、50%、20%、1,500R照射群では0%、10%、0%であつた。各動物の体重測定の結果は次のようであつた。すなわち、照射をうけたマウスは急激に体重の減少を来し、20～30%の体重減少と共に4～5日にて死亡した。ところが、4～5日目の死を免れた動物の体



(A)



(B)

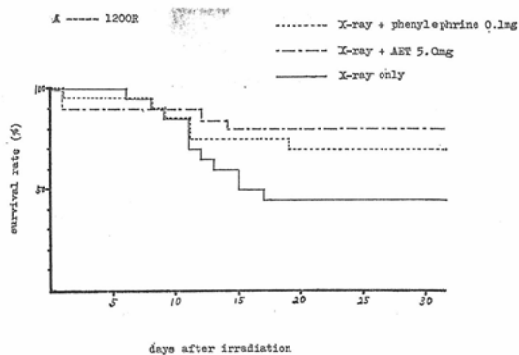


(C)

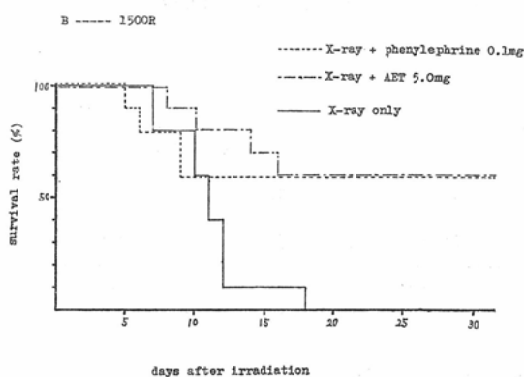
Fig. 1. Survival curves of mice following abdominal irradiation. The effect of pre-irradiation treatment by AET or phenylephrine.

重は5日後を最低として以後漸次回復の傾向を示し、2週間前後において照射前の値に回復し、以後非照射の対照射群の対照射群同様の体重増加を示す動物が多かつた。

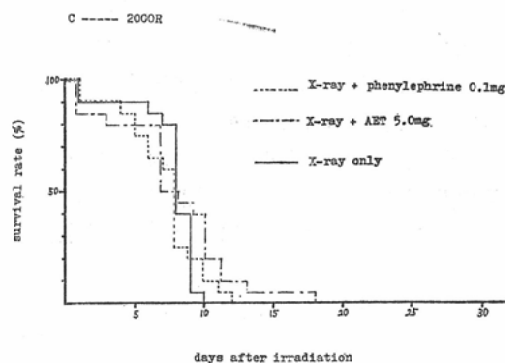
B 腹部遮蔽照射 マウス に対する AET 及び phenylephrine の防護効果



(A)



(B)



(C)

Fig. 2. Survival curves of mice following irradiation with abdomen shielded. The effect of pre-irradiation treatment by AET or phenylephrine.

腹部照射に対する対照実験として、逆に腹部を遮蔽してその他の部分の全身照射を行なったのであるが、その結果は本実験群に於ては、腹部照射

Table 1. Survival rate of mice after partial body irradiation. The effect of pre-irradiation treatment by AET or phenylephrine.

A) abdomen only irradiated

Irradiation Dose	Percentage survival					
	in 5 days			in 30 days		
	X-ray only	X-ray+AET	X-ray+phen.	X-ray only	X-ray+AET	X-ray+phen.
1000R	35	75	70	10	65	30
1200R	40	70	40	20	50	20
1500R	0	10	0	0	10	0

B) abdomen shielded

Irradiation Dose	Percentage survival					
	in five days			in 30 days		
	X-ray only	X-ray+AET	X-ray+phen.	X-ray only	X-ray+AET	X-ray+phen.
1200R	100	90	95	45	80	70
1500R	100	100	100	0	60	60
2000R	90	80	85	0	0	0

群とは異なり3～5日の期間における死亡は殆んど認められなかつた。すなわち、本実験群におけるマウスの死亡の時期は6日より2週間にわたり、500R～700Rの全身照射時の死亡時期に類似している。2,000R照射時には死亡時期は5～10日頃にわたり死亡時期は幾分早まる。

1,200R照射群の30日間生存率は45%であるが、AET及びphenylephrine投与群ではそれぞれ80%及び70%であり、両薬剤にはほぼ同等な防護効果が認められた。

1500R照射群については対照群は全数が死亡するのに対して、AET及びphenylephrine投与群においては共に60%の生存率を示し、やはり両薬剤にはほぼ同等な防護効果が認められた。

2,000R照射群では対照群、AET投与群、phenylephrine投与群共に全数が死亡し、これらの薬剤の防護効果は殆ど認められなかつた。

腹部遮蔽照射群の体重曲線を検してみると、体重は約2週間にわたって漸次減少し、遂に死亡に至つた。ところが、死亡を免れた動物は10日頃よ

り漸次体重の回復が見られ、1カ月後に至つてやつと照射前の体重に近付いた。

考 察

普通、半数致死量(LD₅₀)に近い線量の全身照射を受けた動物は骨髓障害を主因として、10日～2週間位の生存期間の後に死亡する。この死のモードを骨髓死(bone marrow death)と称する。線量が1,000R以上に及ぶと照射3～5日後に死亡する動物が多くなる。この死のモードの主因が放射線による消化管障害によることは多くの人々の研究により確認されるに至つた。たとえばQuastler²³⁾の実験によれば、ラツテの消化管の大部分を体外に露出して、その消化管のみを照射することにより、全身照射時と同様に照射3～5日後に死亡せしめることが出来た。Osborne²²⁾(1956)によれば、このような照射3～5日後の死亡は小腸の50～80%を照射することによつて可能で、その致死作用に要する最低線量も全身照射時と同線量であつた。また、全身照射に際して、腸管のみを体外に露出して鉛板で遮蔽した場合には、この

ような3~5日後の死亡を来たさしめ得なかつた。このような1,000R以上照射による3~5日後の死のモードは、上述のような実験結果により消化管障害を主因とす死亡とみなされ、急性腸死 (acute intestinal death) と名付けられるに至つた。Quastler (1956) その他の人々の研究によりこの intestinal death は次のように概念づけられている。

1) 急性腸死は1,000~10,000Rの照射により起る。10,000R以上に及ぶと brain death に移行する。

2) その生存期間は約3~5日である。

3) 小腸障害が死の主因である。

4) 病理学的変化としては、腸粘膜のびらんが特徴的所見である。すなわち腸粘膜上皮細胞の分裂による増殖が阻止され、その結果、腸上皮細胞の消耗を来し、粘膜上皮が消失してびらの状態になる。その結果、栄養分および電解質などの吸収障害により死亡すると推測されている。

われわれはこのような intestinal death に対する化学的防護効果につき研究する目的で腹部照射実験を行ない、また逆に intestinal death を除外した場合の化学的防護を検する目的で腹部遮蔽照射実験を行なつた。腹部照射実験に関する文献としては Behrens¹⁾ の実験成績がある。氏らによると、腹部照射ラットの LD_{50} は1,025R、腹部遮蔽照射の場合の LD_{50} は1,950Rと報告している。Bond²⁾ によれば、ラットの照射部位の重量を測定して、その線量を gram Roentgen にて表示すると、体重250gのラットについて、その LD_{50} は腹部ラットについては134,000 gram Roentgen、腹部遮蔽照射ラットについては275,000 gram Roentgen、全身照射ラットについては175,000 gram Roentgen と報告している。腹部照射群の死のピークは照射4~5日後であり、平均生存期間は4.6~7.1日であつた。腹部遮蔽照射群の死のピークは9~12日、平均生存期間は9.2~11.7日であつたと報告している。Dunjic, Maisin, Maldague 及び Maisin¹¹⁾ (1960) は腹部照射によるラットの $LD_{50/30}$ は941Rと報告している。われわれの研究結果によつても腹部照射による死のモードは

全く intestinal death と一致し、腹部遮蔽照射は bone marrow death のモードに一致した。

AET (S,2-aminoethyl isothiuronium Br HBr) は cystein, cysteamin または glutathion など S-H 基を有する放射線の化学的防護剤のうちで比較的最近発見され、最も有効な薬剤の一つとされている。AET 0.2NHCl 溶液中に安定で、pH 2.5において2-aminothiazoline が唯一の生成物である。pHが3.5~5.5になると2-aminothiazoline と MEG (2-mercaptoethyl guanidine) が生成される。pH7になるとMEGが唯一の生成物となる。AETを蒸留水に溶解すると普通pHは4~4.5となり、急速に2-aminothiazoline とMEGの混合物に変化する。20分後にはAETは53%に減少する。2-aminothiazoline はAETやMEGより防護力が弱いから、AETは調整後速やかに使用せねばならない。普通AETはNaOHを加えて中性にして用いられるので、MEGとしての効果をみていることになる。AETの放射線防護効果については多くの報告があるが、致死作用についてはつぎのような報告が見られる。

Catsch⁹⁾ (1957) によればMEA (mercaptoethylamine) 及びAETは共にマウスの全身照射による致死作用に対して放射線防護効果を示し、DRF (Dose Reduction Factor) は1.4~2.5であつたと報告している。Maisin (1961) によるマウスの全身照射による LD_{50} はMEA 240mg/kg投与により1325Rに増大し、MEG 152mg/kg投与により1425Rに増大したと報告している。Doherty 及び Burnett¹⁰⁾ (1955) はAET投与により全身照射による $LD_{50/30day}$ を倍加 (DRF=2) せしめ得たと報告している。

phenylephrine は epinephrine がベンゼン環に水酸基が2箇ついているのに対して、1箇ついている物質である。合成された交感神経性アミン類 (sympathomimetic amine) の一つである。その主な薬理作用は心臓血管作用にあるが、心筋に対する作用が少なく、血管収縮作用の著明なことが特長とされている。

著者は以前に全身照射によるマウスの致死作用につき phenylephrine, naphazoline, norepineph-

rine などの防護効果を検討し、これらの血管収縮剤に防護効果を見出し、血管収縮作用も強く、効果の持続時間の長い phenylephrine などに最も高い防護効果を認めているが、本実験ではこれら血管収縮剤の代表として phenylephrine を用い、血管収縮剤としての phenylephrine と SH 基物質の代表としての AET の防護効果につき intestinal death を対照としたときの防護効果の比較研究を試みたのである。

放射線による消化管障害に対する各種薬剤の防護効果については、つぎのような報告が見られる。Williams 及び Long²⁷⁾ (1953) は小腸粘膜上皮細胞の分裂像を示標として glutathion の防護効果を認めている。Conard⁶⁾ (1954) は X 線照射後の小腸重量の減少を示標として glutathion の防護効果を認めている。Beliles, Kerliakes 及び Krebs²⁾ (1959) はラッテ小腸粘膜の分裂像を示標として cysteine の防護効果を認めている。

Maisin, Fievez¹⁶⁾ 及び Desai, Varetto-Denoel⁸⁾ (1955) は X 線照射による小腸粘膜上皮細胞の分裂像阻止作用につき MEA の防護効果を報告している。Maisin, Novelli, Doherty 及び Congdon¹⁷⁾ (1960) は 900R, 1,500R, 2,000R 照射マウスの消化管障害 (重量, 粘膜上皮細胞の分裂像につき) に対する AET の防護効果につき研究し、腸上皮細胞の分裂像を示標としたときの DRF は約 2 (2,000R \div 1,100R) 腸の重量を示標としたときの DRE も約 2 と報告している。Maisin (1960) らはまた 1,500R 照射マウスの腸壁の Na 及び K 含量の異常についても防護効果を認めている。われわれの実験結果によれば、腹部遮蔽照射による bone marrow death に対しては AET と phenylephrine の防護効果に大差はなかつた。ところが、腹部照射による intestinal death に対しては AET の防護効果はかなり著明に認め得たが phenylephrine の防護効果はあまり著明でなかつた。最近 1963 年に至り Maisin 及び Doherty¹⁸⁾ らは AET と serotonin 併用による放射線防護効果につき研究し、骨髄障害についてはその併用効果を認め得たが、腸管障害については serotonin による併用効果を認め得なかつたと報告している。

serotonin にも血管収縮作用があり、血管収縮による臓器組織の酸素欠乏が、放射線障害防護の作用機転の一つと考えられるので、このようにわれわれの実験による phenylephrine 同様 serotonin の腸管障害に対する防護効果の乏しいことは非常に興味深く思われる。AET の急性腸死に対する防護効果の作用機転は周知のごとく、その SH-基の遊離基に対する化学反応によるものである。ところが phenylephrine の急性腸死に対する防護効果は phenylephrine の薬理作用により腸の血流の減少を来し、組織内酸素欠乏の結果、二次的に防護効果を呈すると考えられる。phenylephrine などの交感神経性薬剤による腸の血流の低下することは認められている。たとえば、Green¹³⁾ (1955) らは犬の腸間膜血流測定実験により epinephrine 又は norepinephrine の投与により腸間膜動脈の収縮を認めている。McLeone (1956) は犬の小腸重量の生体内測定により血流をしらべ norepinephrine 投与により小腸血流の減少を epinephrine 投与後には血流の減少後に増加を認めている。また Haddy¹⁴⁾ (1962) は犬の腸間膜血流の抵抗を測定する方法により epinephrine 又は norepinephrine 投与による血流の減少をみとめている。このような文献よりすれば、epinephrine 同様交感神経性血管収縮剤である phenylephrine 投与によつても、腸血流は減少すると推定されるが、その血流減少の程度は組織内酸素の欠乏を高度に來たすほどではないのであろう。したがつて、腸組織内酸素欠乏による phenylephrine の二次的な放射線障害防護効果もそれほど大きくないのであろうと考えられる。これに反して、全身照射または腹部遮蔽照射マウスに対する phenylephrine の防護効果が著明であるのは、phenylephrine 投与による脾、骨髄などの造血組織の血流減少が比較的高度で、組織内酸素の欠乏も比較的高度であるからと考えられる。

結 論

腹部照射マウス及び腹部遮蔽照射マウスの致死作用につき phenylephrine 及び AET (S-2-aminoethyl-isothiuronium Br \cdot HBr) の防護効果を比較研究した。その結果腹部照射群については AET

の防護効果は著明であつたが phenylephrine の防護効果はあまり著明でなかつた。しかし、腹部遮蔽照射群については、A E T 及び phenylephrine とともに同様な防護効果を示した。phenylephrine は血管収縮作用による組織内酸素欠乏により防護効果を呈すると推測され、一方 A E T は SH- 基物質として遊離基に作用すると考えられている。この両者の作用機転の相異が急性腸死に対する防護効果の相異と関連していると思われるのでこの点につき考察を加えた。

稿を終るに臨み恩師藤野守次教授の御指導御校閲に対し深謝致します。

References

- 1) Behrens, B.: Arch. f. Exper. Path. Pharmacol. 140 (1928), 237.
- 2) Beliles, R.P., Kerliakes, J.G. and Krebs, A. T.: J. Nat. Cancer Inst. 22 (1959), 1045.
- 3) Bond, V.P., Swift, Allen, A.C. and Fishler, M.C.: Am. J. Roentgenol. 161 (1950), 323.
- 4) Burnett, W.T. and Doherty D.G.: Radiat. Res. 3 (1955), 217.
- 5) Catsch, A.: Advances in Radiobiology p. 181. Oliver and Boyd. U.S.A. 1957.
- 6) Conard, R.A.: Radiation Res. 1 (1954), 492.
- 7) Conard, R.A.: Radiation Res. 5 (1956), 167.
- 8) Desai, P.P., Varetto-Denoel, J.: Experimentia 11 (1955), 242.
- 9) Doherty, D.G., Shapira, R. and Burnett W.T.: J.A. Chem. Soc. 79 (1957), 5667.
- 10) Doherty, D.G. and Burnett, W.T.: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 89 (1955), 312.
- 11) Dunjic, A., Maisin, J., Maldague, P. and Maisin, H.: Radiation Res. 12 (1960), 155.
- 12) Goodman, L.S. and Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics p. 527. Macmillan Co., 1956, N.Y.
- 13) Green, H.D. and Deal, C.P.: J. Pharmacol. and Exp. Ther. 113 (1955), 115.
- 14) Haddy, F.J., Molnar, J.I., Borden, C.W. and Texter, E.C.: Circulation 25 (1962), 239.
- 15) Maclean, L.D., Brackner, E.L. and Visscher, M.B.: J. Appl. Physiol. 9 (1956), 237.
- 16) Maisin, H. and Fievez, C.: Radiobiology Symposium 1954 ed. Bacq. Z.M. and Alexander, P. Butterworths p. 304.
- 17) Maisin, J.R., Novelli, G.D., Doherty, D.G. and Congdon, C.C.: Int. J. Rad. Biol. 2 (1960), 281.
- 18) Maisin, J.R. Doherty, D.G.: Radiation Res. 19 (1963), 474.
- 19) Maisin, J.R., Popp, R.A.: Am. J. Physiol. 199 (1960), 251.
- 20) Male, R.H. and Temple, D.M.: Nature 7 (1957), 1278.
- 21) Nakatsuka, H., Shakudo, Y. and Fujino, M.: Nipp. Act. Rad. in press.
- 22) Osborne, J.W.: Radiation Res. 4 (1956), 541.
- 23) Quastler, H., Lanzl, E.F., Keller, M.E. and Osborne, J.W.: Am. J. Physiol. 164 (1951), 546.
- 24) Quastler, H.: Radiation Res. 4 (1956), 303.
- 25) Regaud, C., Nogier, J. and Lacassagne, A.: Arch. delectric. Med. 20 (1912), 321.
- 26) Shapira, R., Doherty, D.G. and Burnett, W. T.: Radiation Res. 7 (1957), 22.
- 27) Williams, R.B. and Long, R.P.: Fed. Proc. 12 (1953), 1338.