放射線障害に対する AC-17 の効果及び *Aspergillus* 感染の治療実験について

木 林 由 勝

東京大学医学部細菌学教室 (指導 秋葉教授)

〔受付: 11 月 26 日・1957 年〕

放射線の利用が次第に拡大され、人工放射性同位元素についてその利用範囲が広範に普及されるに従って、放射線による影響の対象はもはや一般人の問題となりつつある。そのため放射線障害の適正なる予防乃至治療対策の早急な確立が望まれ、種々の研究がなされている。

最近、樋口等¹⁾ はアドナ静注用 AC-17 の薬理作用殊に血管透過性の抑制作用及び止血作用に着目し、放射線障害の治療に有効であらうと考え実験を行った。そして AC-17 は放射線によるマウス 100% 死亡率 (500 r) を 50% に減少させ、又ラッテについて白血球の減少の抑制、出血の阻止、各臓器の崩壊、変性、萎縮を防ぐことを報告している。

著者も AC-17 について X 線障害に対する予防及び治療効果の実験を追試し若干の知見を得たので報告する。

実験方法

試獣: 伝研及び福祉協会 (一部) dd 系マウスを使用し、水及び固型飼料 (実験動物中央研究所) にて飼育した。体重は同一実験に供試した場合努めて一定とした。

照射方法: 東芝製深部治療用機械を使用し、管球電圧 200 K V, 管電流 20 mA, 濾過板 Al 0.5 + Cu 0.7 mm, 距離 50 cm, 1 分間入射量 51.8 r とした。照射時マウスは直径 18 cm, 高さ 3 cm, 上及び下面に直径 0.3 cm の多数の穴をあけた円形プラスチック製の箱に入れて照射時の佇立、重合をさせた。照射時マウス是一群 13~14 匹ずつに止めた。

供試菌: *Aspergillus fumigatus* 久保山株 (ビキニ水爆実験の際の犠牲者久保山氏の左肺下葉の病巣より分離されたものを東大病理学教室より分与された)

注射薬品: 静注用アドナ (AC-17) は田辺製薬より提供された。本剤は 1 アンプルに 2 ml, 10 mg の AC-17 を含有する。この種々の量をマウス項脊部に皮下注射した。

観察: 死亡マウスは出来得る限り早期に、また耐過マ

ウスは何れも 40 日以上観察後に剖見し、治療実験群では病巣の有無を検しその肉眼的観察をなし、病巣、心肺、腹水、右腎臓における菌培養並びに直接塗抹鏡検を行った。培地は普通寒天及び Sabouraud 寒天斜面を使用し、培養後の最終判定は 3 週後に行った。

実験結果

先ず予備実験として AC-17 の毒性試験を行った。マウスは伝研 dd, 生後 6 週, ♀, 1 匹当たり 1 mg (0.2 ml) 及び 2 mg (0.4 ml) を 10 日間連日項脊部に皮下注射した。

1 mg 注射群 5 匹 (平均体重 18.4 g) の 1 匹は注射後 3 日目に 1 g, 1 匹は 12 日までに 2 g の体重減少を認めたが、以後体重は漸次増加し 5 匹とも 45 日を耐過 (平均体重 22.4 g) した。2 mg 10 日間注射群 5 匹 (平均体重 18.5 g) は何れも漸次体重の増加を示し 5 匹とも 45 日間耐過 (平均体重 25.1 g) した。耐過後の剖見では肉眼的に異常変化を認めなかった。

A. 死亡率に及ぼす AC-17 の影響について

1) 500 r 照射の場合

マウスは伝研 dd, 生後 7 週, ♂ を用い, 12 匹を 1 群とし 1 匹当たり 1 mg を照射前 1 日, 照射直後, 照射後 1 日目より連続 10 日間注射し 42 日間観察した。死亡率を図 1 に示した。

2) 550 r 照射の場合

マウスは福祉協会 dd, 生後 7 週, ♂ を用い 10 匹を 1 群とし 1 匹当たり 0.5 mg を前記同様の 3 群に分けて連続 10 日間注射し 40 日間観察した。死亡率を図 2 に示した。

3) 550 r 照射の場合

KIBAYASHI Yoshikatu: The effect of adrenochrome on the lethal action of X-radiation and on the *Aspergillus* infection of mice. Department of Bacteriology, School of Medicine, University of Tokyo. —Jap. J. of Bact. 13 (3), 217-220, 1958.

マウスは伝研dd, 生後7週, ♀を用い, 10匹を1群とし1匹当たり 0.2mg を前記同様の3群に分けて連続10日間注射し40日間観察した。死亡率を図3に示した。

図1 500 r 照射の AC-17 の影響

()内はマウス平均体重を示す

図2 550 r 照射の AC-17 の影響

死亡マウス及び耐過マウスは何れも剖検し病巣の有無を検し又心臓からの培養を行った。死亡率は図示したが、照射による致死に対してAC-17は全く効果を認めることはできなかった。大多数の死亡マウスは照射後3日目頃より水の飲み方が減り又体重の減少を示し、4日目頃から元気がなくなり立毛が始まる。死亡時には3~9 gに亘る体重減少を認めるのに反し大多数の耐過マウスは3~8.5 gに亘る体重増加を認めた。

図3 550 r 照射の AC-17 の影響

実験マウス数 128匹(無処置観察群の12匹をのぞく)のうち死亡マウスは91匹で、心血培養陽性数59 (46.0%), 病変を認めたもの22, 耐過マウスは37匹で心血培養は何れも陰性病巣を認めたものは2匹あつた。心血培養の結果⁵³は大腸菌と推定されるG(-)桿菌, ⁵⁴はG(+)無孢子桿菌, ⁵⁵はG(+)球菌, ⁵⁶はG(-)及び(+)桿菌の混在を認めた。

病変としては死亡マウスでは、肝、脾に1×1~2×2 mm程度の膿瘍を数コ乃至多数に亘り認めたものが多く、その他心壁に膿瘍を認めたもの、腹水又は出血性の肺が少数に認められた。耐過マウスでは肝に膿瘍を認めたもの1, 腹水及び肝に膿瘍を認めたものが1あつた。

B. *Aspergillus* 腹腔内感染とAC-17の治療実験について。

X線照射及び放射性同位元素³²Pによる内部照射は真菌等の感染に対して感受性を助長すること^{2,6)}を著者はすでに報告して来た。この場合、照射による障害にAC-17が効果的に作用するならば、照射したマウスにAC-17を投与し、真菌等を感染せしめてもマウスの感受性に対する影響は少くなるものと考えられる。以下の実験はその想定の下に行つた。

マウスは伝研dd, 生後6週で♀, 一群10匹とし平均体重は各群18.5 gで次の6群を作つた。即ち① 400 r照射後2日目 *Asp. fum.* 久保山株腹腔内接種群, ② 400 r照射後2日目 *Asp.* 腹腔内接種し, AC-17は照射後1

日目より10日間連日 1 mg を項脊部に皮下注射せる群,
③ Asp. 接種のみの群, ④ AC-17を10日間注射し注射
開始後2日目 Asp. 接種群, ⑤ 400 r 照射のみの群, ⑥
無処置の群とした。

Asp. fum. 久保山株は前報⁹⁾に準じ, 25°C 2 週培養し
0.5 % Carboxymethyl Cellulose 溶液にて均等な孢子
濁懸を作り, $1.86 \times 10^8/\text{ml}$ の 0.5 ml を腹腔内接種し
た。

Asp. 接種後 40 日目の死亡率, 病巣形成及び培養結果

図 4 400 r 照射と Aspergillus 感染
に及ぼす AC-17 の影響

マウス平均体重は各群とも 18.5 g

表 1 400 r 照射と Asp. 感染に
及ぼす AC-17 の影響

	死亡率 %	病巣(+)		培養(+)	
		死亡	耐過	死亡	耐過
照射 + Asp.	10/10 (100)	5/10		10/10	
照射 + Asp. + AC-17	10/10 (100)	4/10		10/10	
Asp.	5/10 (50)	4/5	4/5	5/5	5/5
Asp. + AC-17	8/10 (80)	6/8	1/2	8/8	1/2

分母はマウス数, 分子は死亡, 病巣を有する
もの及び培養陽性のマウス数を示す。

を図 4, 表 1 に示した。

その結果は表示した如く, 照射マウスの Aspergillus
感染に対して AC-17 の効果は全くみられず, Asp. のみ
の接種群よりも AC-17 投与群は何れも高い死亡率を示
し, 又本実験でも照射によつて Asp. 接種マウスにみら
れる死亡の早期化が明白に認められた。死亡マウスは死
亡までの期間が長びくもの程体重の減少は著しかった。

早期に死亡するマウスでは腹膜の癒着はないが, 接種
後 11 日頃より以後に死亡するものには癒着及び膿瘍が形
成される。しかしながら線維性の弱い癒着は既に 4 ~ 5
日頃に死亡するものに認められる。その他病巣は肝, 腎
脾に存在し, 又死亡マウス中 $11/33$ (33.3%) に出血性の
肺臓を認めた。耐過マウス $1/1$ に左右いずれか一側に腎の
膿腫化を, 又 Asp. のみの接種群接種後 26 日目死亡の 1
匹は両側の膿腫化せる腎が存在した。この暗緑色の膿汁
の内容中には孢子を含有する。

培養は心血, 肺, 腹水, 肝, 腎, 脾, 膿瘍について行い,
右肺及び右腎は乳鉢中でよく磨碎して培養を行った。死
亡マウスのうち心血より $8/33$ (何れも AC-17 使用群), 肺
より $25/33$, 腎より $30/33$ に Asp. を培養した。耐過マウス
では主に腎から培養された。死亡マウスからの培養に際し
ては主に G (一) 桿菌との混在を示すものがあつた。

考 察

アドレナリンの中間分解産物である Adrenochrome
とその誘導体の生体に対する影響については田多井¹⁾ の
綜説がある。そして酸素消費量に対しては上昇効果をも
つこと, 糖代謝に対しては解糖作用を阻止し血糖値を低
める作用があること, 筋の賦活或は疲労緩和作用をもつ
こと, Hemodynamics への影響は殆んど全くないこと,
腸管の Tonus を高めること, クロナキシーを低めるこ
と, 副腎皮質えも影響があるらしいこと, 毛細管の透過
性を明らかに低めること, 機序は明らかでないが強力な
止血効果をもつこと, とくに細胞分裂の中期に強い抑制
効果を示して細胞分裂を阻止することなどについて述べ
ている。

放射線に対する生体の諸反応防禦機構に関する多くの
知見と共に, 予防治療実験についても種々の試みがなさ
れている。放射線照射マウスの致死は, 放射線による組
織障害に基因することのほかに自然感染もまた原因の一
部をなすことが指摘されている。この自然感染の成立を
阻止することによつてマウスの死亡を軽減するに役立つ
であろうとの考慮から先ず抗生物質が有効であろうこと
が考えられ, そのため抗生物質による治療実験の報告が

多く又使用した薬剤は広範囲に及び且つ併用治療も行われた。著者もX線を照射したマウスについて抗生物質投与の実験を行いすでに報告¹⁾したが、Aureomycinを除いては特に効果的であるとは認められなかった。

放射線障害の治療はその性質上照射後処置として有効であることが望ましいのであるが、かゝるものとしては輸血、高蛋白食、乳酸菌製剤がある。そのほかチステイン、グルタチオン、チステアミン、チスチン、パニールチン、チオウレア、トリプタミン、メチオニン、各種ビタミン、コバルト、グリーンボール、硝酸ソーダ、ハイポ、エタノール、酸素欠乏状態等の多くは照射前処置により有効なものとされている。

樋口等はA C-17の放射線致死防止効果は照射後注射（照射後毎日10日間、1匹あたり1 mg 皮下注射）、前後注射（照射前1回、照射後10日間毎日）、前注射（照射前1回注射）の順に死亡率は50%、60.8%、91.2%で対照は100%であった。又30日間の観察で対照が17日目に全例死亡するのに対し、A C-17注射群では全群に30日目において生存例のあることを認めた。氏等の実験方法と著者の場合とを比較するとほぼ同様で注射量も1匹あたり1日1 mg を使用して効果を認めている。田多井はAdrenochromeを相当多量に持続投与すると最初に認められた作用が失われるばかりか相反する作用が現れてくることを注意しているが、著者の実験結果はその点からは説明し得ないと考える。又樋口等はラッテを使用してA C-17注射群は対照群に比して白血球総数、顆粒細胞総数、リンパ球総数の回復が速やかであることを認め又病理組織学的にも効果を認めている。又伏見⁸⁾はアドクノン（白井松新薬）によるX線致死への防止作用を認め報告している。

著者の供試した伝研dd系マウスは500 r照射では、樋口等の使用したマウスと異り100%死亡を来さないことは概に報告¹⁾したが、今同の実験でも同様であった。

著者は照射（500～550 r）前1日、直後、後1日目よりA C-17を毎日1 mg、0.5 mg及び0.2 mg、皮下注射し夫々の群の死亡率を観察したが、A C-17注射群は照射のみの対照群に比して何れも高い死亡率を示し、且つA C-17使用群の大多数に照射による致死の早期化を認め、A C-17の効果は認めることが出来なかつた。かよ

うな実験結果の相異が使用したマウスの系統の違いによるものか否かは判らない。

又400 rを照射しA C-17を注射し、Aspergillusの接種を行い、照射によるAsp.感受性の助長を阻止することを期待して実施した治療実験においてもA C-17の効果は認められなかった。Asp.接種後40日まで観察した結果では、Asp.のみの接種群は50%死亡したが、Asp. T A C-17注射群の死亡率は80%である。この場合死亡の早期化も認められAsp.接種後10日目について死亡率を見るとそれぞれ10%及び60%である。

培養に際して、死亡マウス中心血より⁸⁾Asp.を培養したが、心血陽性例8例はA C-17注射群であつたことは、A C-17注射群に照射による死亡率が高かつたことと共に興味あるところである。

結 論

マウスに500～550 r照射し、静注用アドナA C-17を1匹あたり1 mg、0.5 mg及び0.2 mgについて照射前1日、直後及び後1日目より毎日10日間項背部皮下に注射して観察を行つた。その結果照射による死亡率に対してA C-17は効果が認められなかった。

又、マウスに400 r照射、A C-17を注射しAspergillusを感染させて、照射によるAsp.の感受性の助長を阻止することを期待して治療実験を行つた。その結果、A C-17の効果は同じく認めることが出来なかつた。

擱筆にのぞみ、終始御懇切な御指導と御校閲をたまわつた秋葉教授に衷心からの謝意を表する。

文 献

- 1) 樋口、深草、多田：日本医学放射線学会雑誌，16（12），111，昭32
- 2) 木林：日本細菌学雑誌，12（2），111，1957
- 3) 木林：日本細菌学雑誌，12（4），337，1957
- 4) 木林：日本細菌学雑誌，12（11），839，1957
- 5) 木林：日本細菌学雑誌，13（2），127，1957
- 6) 木林：第12回日本細菌学会関東支部総会にて発表 昭32，11月
- 7) 田多井：生体の科学，7（6），296，1956
- 8) 伏見：52回日本医学放射線学会関西支部会，昭32，6月