

# 内科学におけるラジウム – その生理学的および薬理学的効果 \*

## Radium in internal medicine - Its physiologic and pharmacological effects

Rowntree LG, Baetjer WA \*\*. J Am Med Assoc 61:1438-42, 1913

種々の形態のラジウムが、さまざまな生理学的 / 病理学的な過程 / 状態に及ぼす影響については、既にかなりの知見が得られている。しかし本稿を完全なものとするデータは不十分である。研究者により報告されている所見も、それが確立されたものと見なされるようになるにはなお多くの証拠が必要であり、またラジウムとその活性に触れてまだ日が浅い今日では、その影響が全く見逃されているような領域もある。ここでは、内科学におけるラジウムについて文献に書かれた理論、事実、データの概略を示すこととする。

### 尿酸代謝

Gudzent によると、(痛風で認められる)尿酸ナトリウムのラクチム型は、試験管内でラジウムによってより可溶性の高い互変異性あるいは異性ラクタム型に変換され、さらにこれがアンモニアと二酸化炭素に分解されるという。Lazarusu, Wiechowski はいずれもこれを追試できず、Lazarus は Gudzent の報告は、溶液が真菌 (Schimmel 菌) に汚染されていたためであるとしている。

ラジウムが尿酸の排泄を促進し、痛風結節や異物など沈着物質の消失を早めるという点では、意見の一致が見られている。ラジウム治療と適切な食餌療法によって、血中からの尿酸が消失し、しばしば自覚症状の改善が認められる。しかし、明らかな治療効果が得られる機序については、なお多くの疑問が残っている。

### 血管運動性変化

Loewy, Plesch らは、ラジウムエマネーション \*\*\* 吸入療法を受けた患者の多くで、収縮期血圧が 20 ~ 25mmHg も低下することを示した。通常、拡張期血圧、平均血圧も低下し心負荷も減少する。しかし血圧の低下は、血管の変化に帰せられている。ラジウムエマネーション吸入療法の催眠効果は、Furtstenberg が初報し、Loewy はこれは脳の血管運動性変化によるものとしている。

\* 米国医師会 薬理学治療学部会 (Section on Pharmacology and Therapeutics of the American Medical Association), 第 64 回年次総会 (1913 年 6 月) にて発表。ラジウムとその効果、価値についての詳細は、Johns Hopkins Hospital Bulletin 誌既報の別稿を参照。

\*\* Johns Hopkins Hospital 薬理学研究室, Johns Hopkins Hospital 内科化学部門

\*\*\* [訳注] エマネーション: Emanation. ラジウム化合物の周囲の空気が放射能をもつことは初期から知られており、ラザフォードはこれが放射性稀ガス元素であることをつきとめ、ラジウムエマネーション (エマナチオン) と称した。その後ラドンと命名された。アルゴン、クリプトン、キセノンなどを含めた稀ガス族放射性同位体の総称として使われることもある。

### 血液像への影響

Noorder, Flata は、赤血球の一過性減少を報告したが、Zehner, Brill は数週間持続する著増を報告している。

エマネーション吸入療法の初回治療後に、一過性ではあるが相当な白血球增多が認められ、単核白血球が相対的に増加するが、長期的には白血球減少となる。白血球異常を伴う急性熱性疾患では、白血球增多が時に見られるが、減少することの方が多い。白血病では、ラジウムによる長期治療でも白血球数は減らなかった。

### 代謝全般

Silbergleit, Kikoji は、Zuntz-Geppert 装置を使用して、ラジウムが確実、顕著に空気の吸気量、酸素消費量、二酸化炭素排出量を増加させ、呼吸商が増加して、代謝全般を促進することを示した。Loewy, Plesch は、1 例のみであるが追試に失敗している。

### 血液凝固

Von de Veldon は、ラジウムエマネーションは投与法にかかわらず、血液凝固を明らかに促進すると報告した。Hoffmann もこれを支持している。

### 酵素への影響

ラジウムが、ペプシン [Bergell, Beckel], パンクレアチジン [Braunstein, Bergell], レニン [Richet], 自己溶解酵素 [Neuberg, Wholgemuth, Lowenthal, Edelstein], チロジナーゼ [Wilcox] の活性を高めるという報告がある。Lowenthal, Wholgemuth は、ジアスターをに対するほぼ恒常的な促進効果を認めている。しかし初期には遅延効果が見られることもある。

いずれの場合も確実な証拠があるとは言い難く、Marshall, Wontree が現在行なっているリバーゼの研究では、明らかな促進効果は得られていない。

### その他の効果

エマネーション吸入療法に際してしばしば発汗が見られ、一晩持続する [Noorden, Falta]。Schutze によると、動物において *Bacillus typhosus*, *B. cholerae Asiaticus* ワクチンをラジウム水とともに注射すると、5 ~ 6 時間後に凝集素が増加する。溶血効果の報告はない。

### ラジウムの吸収と排泄

吸入により投与したラジウムエマネーションは、速やかに全身に運ばれて、ただちに血中濃度が空気中と等濃度となる。肺から速やかに排泄され、Kemen によると治療終了 15 分後には血中から消失した。経口投与

では、消化管粘膜から速やかに吸収され、血中に移行して全身に分布し、速やかに(2.5~3時間で)主に胃から排泄され、尿中には微量認められるのみである。

可溶性ラジウム塩は、投与経路によらず速やかに(4時間で)排泄される。皮下投与では、60~70%が腸管に、10%が尿中に出現する。不溶性ラジウム塩は、全く吸収されずに消化管を通過する。注射すると、局所にとどまり、少量の放射能を定常的に放出し、便に放射能が認められる。

### ラジウムエマネーションの投与方法と投与量

#### 入浴

温泉場で入浴することは数世紀にもわたって行なわれており、最も古典的な方法である。放射能の強さは温泉によってさまざままで、Joachim Valleyでは600マッヘ<sup>\*</sup>/L, Carlsbadでは90マッヘ/L, Wiesbadenでは10マッヘ/Lである。ラジウムエマネーションの皮膚透過性には疑問があり、その効能は水面から恒常に逸脱するラジウムエマネーションの吸入によるものと一般に考えられている。

#### 注射

Noodenのクリニックでは、500~1000マッヘ/cm<sup>3</sup>のエマネーション水を、1~2回/週、10~12回、罹患関節周囲に皮下注あるいは筋注している。有害作用は認められていない。これは通常、ラジウム飲用療法あるいはエマネーション吸入療法と併用して行なわれ、有用な追加治療法である。

#### 局所療法—罨法、鉱泥法<sup>\*\*</sup>

LowenthalとGudzentは、ラジウムエマネーションが皮膚を透過するとは考えていないが、Lazarus, Engelmannは透過するとしている。しかしいずれも、その壞変産物から出るβ線、γ線は皮膚を透過することを認めている。放射能水(15,000~30,000)に浸した綿による罨法は一般的に行なわれている。鉱泥法は、鉱泥が放射能を持つことが知られて以来治療法の一つとなっている。局所療法は、全身治療と併用して利用されるべきである。

#### 飲用法

さまざまな量(330, 1,000, 2,500, 5,000, 10,000マッヘ)のラジウムエマネーション溶液を、1日3回飲用する。Lazarusは、少量のラジウムエマネーションを1日に何回も飲用し、体内に一定量のエマネーションが

<sup>\*</sup> 訳注: マッヘ(mache)。放射能を表わす旧単位。オーストリアの物理学者Heinrich Macheの名に因み、現在の単位では約13.5Bqに相当する。空気あるいは水1Lに含まれるラドンの電離作用によって10<sup>3</sup>esuの電流を生じる量と定義される。現在でも放射能泉の表示に使われることがある。

<sup>\*\*</sup> 訳注: 鉱泥法: 鉱泥(fango)は温泉水を含む泥で、これを湿布のよに罨法として使用する治療法の一つ。非放射能泉でも行なわれる。

常在する状態とする少量飲用法を紹介している。

#### 吸入法

最善であるが最も高価な方法である。エマネーション吸入室を利用するもので、密閉室あるいは密閉区画に患者を隔離し、ここにラジウムエマネーションを送入する。部屋の広さは、治療する患者数によって異なる(6人の患者に対して空気25~30m<sup>3</sup>)。エマネーション吸入室の空気は冷たい状態として、余剰な湿気と炭酸ガスは除去する。一定数の患者に1日2時間施療し、これを数週ないし数ヶ月にわたって毎日繰り返す。空気中のラジウムエマネーション濃度は、2~4マッヘ/L(His)あるいは20~600(平均22)マッヘ/L(Noorden)である。高価な吸入室に替えて、マスクを使用する試みも行なわれている。

#### 治療中の反応

しばしば最初の1~2週間、時に初回から、疾患による自覚的、他覚的症状の明らかな増悪が認められる。この反応は、1, 2日ないし1週間続くだけで、治療を中止する必要はない。しかし用量を減らすことが良い場合もある。リウマチ治療におけるこの反応の出現は良い徵候で、これが出現する例の方が出現しない例よりも予後良好である。痛風の治療でも時に認められるが、このような関係性はない。

#### 禁忌

次のような状態では、ラジウム塩の使用を避けることが奨められている—出血傾向、紫斑[Benezur]、胃潰瘍[Eichholz]、妊娠[Eichholz]、特に自律神経系異常のある高度ノイローゼ[Noorden, Falta]、進行した結核(?)、赤血球增多症(?)。腎炎は初期には禁忌とされていたが、現在ではそのようには考えられていない[Gudzent, Furstenberg]。

#### 適応

ラジウムの効果は、あらゆる種類の慢性・亜急性関節炎(梅毒と結核性を除く)、急性・亜急性・慢性の(いわゆる)関節筋肉リウマチ、痛風、坐骨神経痛、神経痛、多発神経炎、腰痛症、脊髄病の電撃痛などにおいて明確に確立されている。その他、ある程度の効果があるとされているが、確認にはなおデータが不足している状態として、慢性気管支炎、慢性咽頭炎、肺炎、心筋炎、動脈硬化症、血管運動性障害、Raynaud病、強皮症、特発性リンパ節腫大、慢性便秘などがある。

#### 臨床成績

以下、1912年8月までに報告されたすべての症例の分類を試みる。多くの例では、個々の報告者から提出されたデータの数字をもとにしているが、症例報告から推測したものもある。

## 慢性関節炎, 慢性リウマチ

これらの疾患の分類法は, 報告者によって大きく異なるので, 細分せずにこの分類の下にまとめることが望ましい. すべての重症度が含まれている. 投与量, 投与法, 治療期間には大きなばらつきがある. これらの症例を分類することはしないが, 原則として早期に治療を開始するほど, 解剖学的变化が軽度で, 改善も明らかである.

23人の報告による471症例を表1に示す. 371例(78.7%)の例で, 一定の改善が認められた. 变形性関節炎, 筋肉リウマチは別に扱って別表とし, 表1には含まれていない.

## 変形性関節炎

7人が24症例を報告しており, 16例に改善が認め

られた(表2). 自覚症状にくわえて他覚症状の改善が認められることもある.

## 筋肉リウマチ

急性, 亜急性, 慢性の例を表3に示す. 10人の報告者から寄せられた49例中27例で改善が認められた. この中で慢性関節炎の多くは, 他の方法による治療に反応しなかった例である. 数ヶ月以上にわたって治療が継続された例もある.

## 痛風

Gudzent, Brugschによると, 痛風の診断は必ずしも容易ではない. 臨床的には血中尿酸値を常に計測すべきである. 健常者では, 5~6日の無プリン食で血中尿酸は消失するが, 痛風では消失しないことが, Gudzent, Apolantsにより示されている. 臨床的に慢

表1. 慢性リウマチ, 慢性多発関節炎471例のラジウム治療成績

報告者	症例数	改善	顕著改善	ほぼ治癒	不变	悪化	不明	投与量
His	100	47	29	5	13		6	少量
Falta and Freund	46	8	21	2	15	2		大量
Hoffmann	12		8					
Furstenberg	26	6		9	11			
Mendel	3			3				
Benezur	18	11		5				
Laska	4		3		1			
Kemen	40	14		18	8			
Haupt	3	2		1				
Davidsohn	58	14		33	9	2		
Stern	19		16		3			
Nagelschmidt	7		7					
Strasser and Selka	8	2	1	4	1			
Frankel	1			1				
Lowenthal	4	1						
Sommer	16	9		5	2			
Warburg	6		6					
Strassberger	22	10	7		5			
Glaessgen	10			8	2			
Mayer	18	8		5	5			
Jansen	4	2		1	1			
Benedikt	44		37					
Kable	2			2				

表2. 変形性関節炎24例のラジウム治療成績

報告者	症例数	改善	ほぼ治癒	改善なし
Nagelschmidt	1			1
Strasser and Selka	1	3		
Noorden and Faltga	2	2		
Mendel	1	1		
Kemen	10	6	1	3
Sommer	5	3		2
Strassberger	2			2

表3. 慢性筋肉リウマチのラジウム治療成績

報告者	症例数	改善	顕著改善	ほぼ治癒	改善なし	急性	
						症例数	改善なし
Sommer	8	5		2	1	2	2
Furstenberg	1			1			
Hoffmann	1			1			
Kemen	5	2		3			
Frankel	1			1			
Davidsohn	32	9		19			
Strassberger	7	1	4		2		
Kable	1		1				
Warburg					1	1	

性関節炎とされている例の一部でも同様の所見が認められ、Brugschによると、通常は痛風と診断されていないがこれも痛風であるという。プリン制限食下にある痛風患者にラジウム治療を行なうと、原則として急速に尿酸が消失する。Gudzentは、血中尿酸の減少に応じて症状も軽快するとしているが、Mendelは相関しないとしている。

12人の報告者による106症例では、86例(81%)が改善、著明改善、治癒している。Hisの症例の数人は、最後の治療から1年以上無症状である。治療によって、関節の尿酸沈着、痛風結節は消失するとされている。

#### 神経痛、坐骨神経痛、腰痛症、神経炎、多発神経炎

この分類には多くの症例が報告されているが、記述が明確なものと不明確なものが混在しているので、分類

表4. 痛風のラジウム治療成績

	症例数	改善	顕著改善	ほぼ治癒	不变	悪化
His	28		24		4	
Gudzent	50*					
Furstenberg	4		4			
Kemen	25	11		7	7	
Hoffmann	5		5			
Mendel	3		3	2		
Benezur	1		1			
Sommer	1	1				
Strasser and Selka	1	11	1			
Warburg	22		17		5	
Strassberger	12	11	1			
Jansen	11	1	8			
Kable	2			2		

\*内37例で血中の尿酸が消失

表5. 神経痛のラジウム治療成績

	症例数	改善	顕著改善	ほぼ治癒	不变
Furstenberg	2			2	
Falta and Freund	4	3		1	
Noorden and Falta	2		4		
Mendel	1				1
Benezur	1				1
Sommer	6	3		2	1
Neumann	4	2	1	1	
Stern	5	1	3		1
Nagelschmidt	1			1	
Neusser	1	1	17		5
Glaessgen	5			5	
Mayer	21	9		7	5
Jansen	2				2
Kable	4			4	

を試みた。

有痛性チックを含む神経痛(表5)－14人の報告者による59例中、47例で改善、25例でほぼ治癒した。有痛性チックは、通常治療抵抗性である。

#### 腰痛症

多くの報告者から5例が報告されており、1例を除いて相応の効能が得られている。

#### 多発神経炎

Noorden, Faltaが6例、Benezur, Kemenが各1例の効能を報告している。Sommer, Nagelschmidtは、各1例の神経炎に効能を認めているが、Strassburgerは3例全例で無効としている。

以上を要約すると、192例中152例、79%でラジウム治療が有効であった。

#### 脊髄癆

多くの症例で電撃痛が緩和されている。大部分は一過性(数週)であるが、長期に持続する例もある。表7に示す6人の報告者による44例中、26例で寛解が得られた。

#### 有効な可能性があるその他少数例の疾患

表8に示した186例中163例で何らかの改善徴候が得られた。

表9にこれら多彩な疾患群の治療結果を集計した。1038例中837例、80%以上の例でラジウム治療の効

表6. 坐骨神経痛のラジウム治療成績

	症例数	改善	顕著改善	ほぼ治癒	不变	悪化	回答無し
Falta and Freund	14		9	3	2		
Furstenberg	9	1		2	6		
Mendel	1	1	4				
Benezur	6		2		2		
Kemen	25	8		12	5		
Haupt	1			1	1		
Davidsohn	15	2		11		1	1
Sommer	2	1		1	1		
Neuman	1	1		1			
Stern	3		2	1	5		
Strasser and Selka	8	2		5	1		
Frankel	1		1	7	5		
Lowenthal	1			1	2		
Strassburger	8	3	1		4		
Glaessgen	8			7	1		
Jansen	7	1	4				
Benedikt	9		7				
Kable	1		1				

表7. 脊髄病のラジウム治療成績

	症例数	疼痛軽減	不变
Falta and Freund	10	5	10
Benezur	14	11	2
Kemen	5	3	2
Stern	3	1	
Strasser and Selka	4	4	5
Warburg	2	2	3

果があることがわかる。

Gudzent, His, Furstenberg, Sommer, Klempener は、その効能を喧伝している。ドイツ国内の数多くの温泉地におけるラジウムエマネーション吸入施設の導入、ベルリンでの医学的治療用ラジウム施設の設立は、国外の医学界にもその信頼性を示すものである。

前述の記載は、さまざまな外国の報告者の報告に基づくもので、我々の治療結果でないことを強調しておく必要がある。我々の経験は、まだ少数例に限られており、特定の結論は得られない。我々は、これまでの報告例をもってして、他の治療法をすべて行なっても改善が得られない症例以外では、ラジウム治療を単独に行なうことは正当化されていないと考えており、その点においてこれらの症例はいずれも好ましからざるものである。

我々の症例はわずか 18 例と少数であるが、その結果は満足の行くものではないと、率直に言わざるを得ない。誌面に限りがあり、その詳細を記載することはできないが、簡単に述べると以下の通りである。我々の症例は、すべてラジウムエマネーションを付加した水の飲用による治療で、観察期間は 2 週～3 か月、毎日 1.5 ～ 40 μCi を投与している。症例の内訳は以下の通り：

感染型変形性関節炎 5 例。内 3 例は、約 1 か月間強かつた疼痛、こわばりが軽快した。その後症状は再燃したが、以前ほど強いものではなかった。

筋肉リウマチおよび神経痛 5 例 (von Noorden, Flata の多発神経痛と同類と思われる) — 1 例は明らかに治癒、1 例は一過性に改善、他の例は変化なし。

脊髄病 3 例 — 電撃痛の頻度、程度に明らかな変化なし。(いずれも治療期間 2 週間、投与量 2 μCi 以下であることを付記しておく)。

急性リウマチ熱 1 例 — 効果なし。

坐骨神経痛 1 例 — 効果なし。

Parkinson 病 1 例 — 一過性だが明かなこわばりの軽減。

慢性腎炎および高血圧 1 例 — 血圧が 200 mmHg 以上から約 180 mmHg に低下、持続しており、自覚症状も顕著に改善している。

表8. その他の疾患のラジウム治療成績

疾患	報告者	症例数	改善	顕著改善
呼吸器				
慢性気管支炎	Bulling	67	56	11
	Sommer	1	1	
喘息	Bulling	6	6?	
	Falta and Freund	7		
肺炎	Falta and Freund	3	3	
慢性鼻炎・咽頭炎	Bulling	27		19
気管支拡張症	Strasser and Selka	1	1	
循環器				
冠動脈硬化症	Falta and Freund	3	2	
慢性心筋炎	Sommer	5	4	
	Kemen	10	7	
	Glaessgen	8		8
Raynaud 病	Mendel	1	1	
心臓神経症			5	5
神経性血管運動障害			3	3
アテローム硬化症			10	10
神経系				
頭痛	Neumann	1	1	
偏頭痛	Neumann	1	1	
脳卒中	Kemen	3	3	
その他				
急性リウマチ	Falta and Freund	10		8
	Benezure	4	4	
	Haupt	1		1
亜急性リウマチ	Falta and Freund	3	2	
強皮症	Benezure	3	1	2
	Kemen	1	1	
リンパ節腫大	Mendel	1	1	
	Haupt	1	1	

表9. 様々な疾患群のラジウム治療成績の要約

疾患	症例数	改善
1. 慢性関節炎	411	371
変形性関節炎	24	16
筋肉リウマチ	59	49
2. 痛風	166	86
3. 神経痛	59	47
4. 坐骨神経痛	115	91
腰痛症	5	4
多発神経炎	8	8
神経炎	5	2
5. その他	186	163
計	1038	837

痛風 1 例 — 治療後にすべての罹患関節で高度の悪化が見られた。

最も有効であったのは、感染型変形性関節炎で、5 例中 3 例に軽度ではあるが確実な改善が見られた。

我々はこの少数例から、この治療法の有効性に関して何ら結論を導くつもりはないが、ヨーロッパから報告されている結果については、その真価を確立し、限界を明示すべくさらに徹底的な試験が必要であると考え

る。

謝辞：ここに、本研究に使用したラジウムを御提供いただいたDr. Hugh H. Young, また我々が手にできない機器を使用することを御許可いただいたDr. Howard A. Kelly, Curtis F. Burnamに謝辞を述べる機会が得られたことを喜びとするものである。

## 討論要約

Dr. R. Robinson(Danielson, コネティカット州)

私自身はラジウムの使用経験はほとんどありませんが、自分の家内への効果については多くの経験があります。家内は変形性関節炎を患っており、1年近く松葉杖状態でしたが、ラジウムと高温電光浴、すなわち電光浴後のラジウム治療でほぼ治癒しました。毎日3回ラジウム溶液を飲用し、1日1回酸素ガスと混合して吸引しました。結果は驚くべきもので、数週間にわたって全く動かなかった1つの関節が、ラジウム治療後には容易に、普通に動くようになりました。1年間の病状、6か月の松葉杖使用を余儀なくされた原因である一側の膝関節は非常に良く治癒し、私と一緒にどこにでも旅行できるようになりました、1～3マイルを全く問題無く歩けるようになりました。

Dr. William H. (Mercur, ピツツバーグ)

ラジウム治療に興味のある方々は、現在ピツツバーグでDr. William H. Cameronが行なっている素晴らしい臨床試験に興味を持たれると思います。この試験は、ラジウムを大量に抽出する会社の後援を得て行なわれ

ているもので、これまで125例以上を治療しており、その多くが関節症例です。

Dr. Charles Stewart (Salt Lake City, ユタ州)

経済的にラジウム購入が難しい場合には、ウラン鉱(ピッチブレンド)に目を向けることをお奨めします。私の知る、デンバーに非常に詳しいコロラド山地方の老鉱夫によると、岩塊を拾ってポケットに入れてしばらく忘れていたところ、火傷を負ったというのです。岩塊にラジウムが含まれており、いろいろ試みたものの火傷はなかなか治りませんでした。このことから、ピッチブレンドが火傷を起こすならならば、他にも役に立つのではないかと思いました。このようなピッチブレンドが有効だった症例をいくつか経験しています。

Dr. W. H. Witt (Nashville, テネシー州)

この発表の主たる意義は、内科治療におけるラジウムを推奨したりあるいは否定したりすることにあるのではなく、ラジウムが実際に効くか否かという疑問に答えるべく持てる資源を投じて研究を行なっている臨床現場における真摯にして入念な努力を明らかにしたことにあると思います。この報告が我々に有益な点は、この研究が、そこから得られた結果を指針としうる信頼のおける場所で行なわれているという点でしょう。