



TITLE:

白血球減少症に対する強力モリアミンSの効果 第1報:末梢白血球数増加に関する研究

AUTHOR(S):

松浦, 省三

CITATION:

松浦, 省三. 白血球減少症に対する強力モリアミンSの効果 第1報:末梢白血球数増加に関する研究. 泌尿器科紀要 1958, 4(4): 243-249

ISSUE DATE:

1958-04

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/111592>

RIGHT:

白血球減少症に対する強力モリアミンSの効果

第 1 報 末梢白血球数増加に関する研究

久留米大学医学部泌尿器科学教室 (主任 重松教授)

講師 松 浦 省 三

The Effect of "Moriamin-S" on Leukopenia

I. Study on Increase of Peripheral Leukocytes in Number

Shozo MATSUURA

*From the Department of Urology, Kurume University School of Medicine, Kurume,
Fukuoka Prefecture, Japan*

(Director : Prof. Dr. Shigematsu)

It was recognized that the general amino-acids preparation "Moriamin-S" was very effective on leukopenia both in clinically and experimentally, which might be a kind of vital reaction caused by a treatment of malignant tumor.

The increasing effect of this drug on the number of peripheral circulating leukocytes both in patient with leukopenia and in animal with experimentally produced leukopenia was reported in this first report.

緒 言

近年抗癌製剤として各種の化学製品が相次いで現われ、或は残り或は姿を消してゆく。悪性腫瘍の化学療法は一般に宿主に無害で腫瘍そのものの発育を妨害、抑制、破壊し延命に解されて居る様であるが、これらの点に最も近いと目される Nitromin, Azan, Sarkomycin, Carzinophilin 等が現在第一線で盛に使用されつつあり、又一方 X 線深部治療、ラジウム、コバルト。更にホルモン療法も盛に應用されつつある。この様に人類共通の敵である悪性腫瘍の絶滅をめざして先達は執拗な努力をあらゆる分野に於いて続けて来たし、又今後共更に此の努力は限りなく続けられて行くだろう。然しながら悪性腫瘍に奏効し宿主に全く無害という薬剤、生化学的療法、又理学的療法と云うのは未だ完全な域に達せず治療中途にして目的を達し得

ず、休止期或は中断を止むなくされる事が屢々である。彼岸を望んで達し得ぬ苦渋を味わされる事の如何に多い事か。

私は最近泌尿器科領域に於ける悪性腫瘍に Carzinophilin を使用して、可成りの臨床的効果を認めその経過に期待をかけたのであるが、著明な白血球減少症と全身倦怠感、食慾不振のためその継続的治療を中断せざるを得ぬ現状に再三遭遇した。

従来より白血球減少症に対して、種々の治療薬剤が挙げられて居るが何れも完全なものは期待し難い。ただネズミに於いて X 線に依る致死的効力がシスチンで抑制される事は既に知られて居た事であるが、此の本態究明に関しては、武藤の所謂 "ノイトロフィリン学説" 更には榊原のシスチン、システインは一種のノイトロフィリンであると言う詳細な実験的研究がある。元来此のシスチン、システインは硫黄を含有す

るアミノ酸の一つであり、広汎なる生物学的作用を有し、動物の發育生存上又は栄養上欠くべからざるものとされて居る。従来このシスチン・システインを白血球減少症に対して使用した臨床的効果は概して良好であり、諸家の結論は一応、血球の骨髓からの生成と遊出を促進する為であろうと云うことに帰結して居る。更に1953年に到つて H. M. Patt, H. H. Vogel 等が恐るべき水爆の放射能とアミノ酸の関係について行つた実験は、更に新しい事実を吾々に教えた。即ち同一条件で飼育された25匹のマウスを二群に分けて10匹を対照とし、シスチンはその塩酸塩の12.5%溶液を10-N水酸化ナトリウム液で中性とし、それをマウスにPro. kg 12gの割合で静脈注射した。対照群には同量の5%食塩水溶液を与え、これらの5~15分後にガンマー線80~90分間、ニユートロン60~90分間照射させた。その結果、対照群は何れも致命的な作用を受けたのに対して、シスチン前処置群では、之等がガンマーコバルト Co 60 及び高速ニユートロンとガンマー線との比較実験で、シスチンはガンマー線に対して、ニユートロンの2倍の防禦効果を与えたと云うのである。以上いささかシスチン、システインの効果について述べた。

先に触れた様に、白血球減少症に対して抗瘍製剤投与の中断を止むなくされた2, 3の症例について本稿にて取りあげた強力 Moriamin Sなる総合アミノ酸製剤を投与した処、將に劇的効果を得たので、更に2, 3の動物実験を追加し所期の目的を達したのでその成績の一端を此処に発表する次第である。

強力 Moriamin S の組成 (表1 参照)

本剤はモリアミン、強力モリアミンSと2種あり、その組成は同一であるが各単一アミノ酸の含有%が異つて居る。即ち表示する如く8種の必須アミノ酸と3種の半必須アミノ酸の配合よりなつて居る。L-Arginine HCl, L-Histidine HCl·H₂O, L-Isoleucine, L-Leucine, L-Lysine HCl·2H₂O, L-Methionine, L-Phenylalanin, L-Threonin, DL-Threonin, DL-Tryptophan, L-Valine, Glycine, Nicotinamide (Tryptophan 溶解補助剤) 以上の13種であ

表1 モリアミン、強力モリアミン-Sの組成

成 分	モリアミン		強力モリアミン-S	
		%		%
Lアルギニン HCl	0.270		0.800	
Lヒスチジン HCl·H ₂ O	0.130		0.400	
Lイソロイシン	0.260		0.780	
Lロイシン	0.580		1.750	
Lリジン HCl·2H ₂ O	0.490		1.460	
Lメチオニン	0.170		0.500	
Lフェニールアラニン	0.290		0.870	
Lスレオニン	0.110		0.330	
DLスレオニン	0.140		0.420	
DLトリプトファン	0.060		0.180	
Lバリン	0.200		0.610	
グリシン	0.333		1.000	
ニコチン酸アミド	0.007		0.020	
合 計	3.040		9.120	

る。又本剤の組成上の特徴は

- (1) 成分は常に一定である。
- (2) 成分配合率が合理的。
- (3) L型アミノ酸を主体とする。
- (4) 体蛋白合成速度が早い。
- (5) ペプチドを全く含まない。

以上を強調して居り、その使用上の特徴としては注射速度が早く、容量が少く操作に便利であり、経年変化の心配なく、他種栄養剤との混注が自由であり、副作用が認められない点等を挙げて居る。

以上の組成が示す様に可成り高濃度の必須アミノ酸混合溶液であり、栄養剤、輸液、保液としての価値は既に諸家の認める所である。

臨床症例 (表2, 3, 4, グラフ2, 3, 4, 参照)

表ならびにグラフを見て頂ければ明瞭であるので此処では詳細な説明を省き、第1症例についてのみ簡単にその経過を述べる。

第1症例, 65才, 家婦, 診断 再発性膀胱癌。(表2, グラフ2.) 表示した様に既に3年前に膀胱癌で膀胱壁部分切除術を受けた再発性膀胱癌に対して Carzinophilin 治療を行つたのであるが, Carzinophilin 治療開始後10日間総投与量50,000単位にて白血球は6,500より3,600に減少し, 患者は強度の食思不振と全身倦怠感を訴え, 膀胱鏡的には腫瘍の所見軽減を認めたに

表2 臨床症例(膀胱癌) No. I
抗癌製剤に依る白血球減少に対するM.S.の効果

C.P. 5,000単位 連日	白血球数 6,500 7,200 6,400 3,600	使用法 5,000×10日 50,000	総量 C.P. 50,000 単位
M.S. 20cc 連日	3,600 4,200 4,600 6,400 7,300	20cc×12日 240cc	M.S. 240cc
C.P.	7,300 6,100 6,100 5,300 5,200	5,000×12日 60,000	C.P. 110,000
M.S.	5,200 5,600 7,600	20cc×6日 120cc	M.S. 360cc
C.P.	7,600 7,300 6,000 6,200 5,400 3,600	5,000×12日 60,000	C.P. 170,000
M.S.	3,600 5,400 6,200 7,400 7,200 7,400	20cc×12日 240cc	M.S. 600cc
C.P.	7,400 7,200 5,200 4,200 3,200	5,000×12日 60,000	C.P. 230,000
M.S.	3,200 3,200 4,100 4,600 5,200 6,000	20cc×15日 300cc	M.S. 900cc

註 C.P.=Carzinophilin M.S.=Moriamin S

かかわらず継続治療の一応中断を止むなくされた。栄養源補給の目的で強力モリアミン S 20 cc を連日12日間総量 240 cc 投与を行つた所、次第に食思増進、全身倦怠感の回復と共に白血球も 3,600より漸次上昇し、7,300と正常域に回復した。そこで再び Carzinophilin 12日間総量60,000単位を投与した。再び白血球数は7,300より5,200に減少したので止むなく Car-

(グラフ. 2)

臨床症例(膀胱癌) No. I
抗癌製剤に依る白血球減少に対するM.S.の効果
—抗癌剤投与期間中の白血球減少
-----Moriamin S 投与期間中の白血球増加

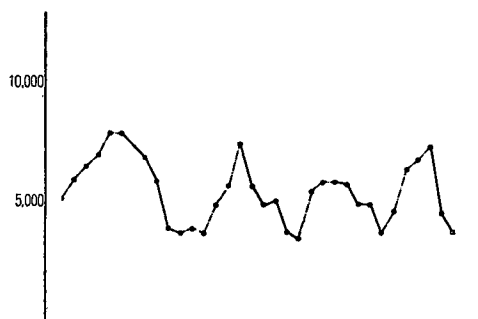


表3 臨床症例, (膀胱頸部癌, 外陰癌) No. II
抗癌製剤に依る白血球減少に対するMSの効果

C.P. 2,000単位 3日 5,000単位 10日	7,200 5,600 5,200 6,800 4,200 3,800 3,900	日 2,000×3=6,000 日 5,000×10=50,000	C.P. 56,000 単位
M.S. (20cc×2) 連日	3,900 4,800 5,200 5,600 6,100 6,900	日 (20cc×2)×7 280cc	M.S. 280cc
C.P. 5,000単位 連日	6,900 5,600 6,000 6,200 6,000 6,200 4,800 4,500	日 5,000×19 95,000	C.P. 151,000
M.S. (20cc×2) 連日	4,500 4,100 4,600 5,200 5,500 6,900 7,600	日 (20cc×2)×14 560cc	M.S. 840cc

zinophilin を中止し強力モリアミン S 200 cc を6日総量 1200 cc 投与して7,600と正常域に回復した。其の後更に Carzinophilin を投与し強力モリアミン S と交互に使用しつつ Carzinophilin 総量230,000単位を投与し得た。此の間強力モリアミンSの白血球数増加の効力は表2, グラフ2.に示す様に極めて有効であつた。更に第2, 第3の症例もほぼ同じ程度の白血

(グラフ, 3)

臨床症例 (膀胱頸部癌、外陰癌)
 抗癌剤に依る白血球減少に対するM.S.の効果
 — 抗癌剤投与期間中の白血球減少
 Moriamin S 投与期間中の白血球増加

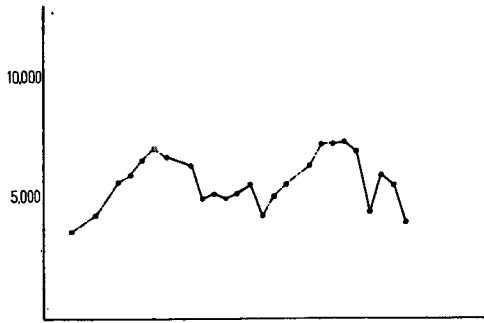


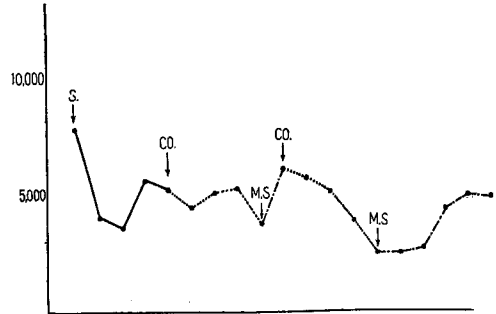
表4 臨床症例 (膀胱癌) No. Ⅲ
 抗癌剤, 特に Co₆₀ 照射による白血球減少に対するM.S.の効果

	Hb	赤血球	白血球
初診時	76%	475万	4,950
S .10 g	72	482	5,600
S .20 g	75	400	5,100
S .30 g	70	335	7,200
S .40 g	75	380	6,800
10日間中止			
Co ₆₀ 250γ×10日=2,500γ	75	390	6,000
Co ₆₀ // =5,000			6,600
Co ₆₀ // =7,500			6,800
Co ₆₀ // =10,000	68	335	5,200
10日間中止			
M.S 20cc×10日=200cc	68	380	7,600
Co ₆₀ 250γ×10日 12,500γ			7,200
Co ₆₀ // =15,000γ			6,600
Co ₆₀ // =17,500γ	63	369	5,300
1週間中止			
M.S. (20cc×2)×2日	68	330	3,900
M.S. (20cc×2)×5日			3,900
M.S. (20cc×2)×5日			4,100
M.S. (20cc×2)×5日			5,800
M.S. (20cc×2)×3日	70%	425	6,400
M.S. (20cc×2)×7日	73%	430	6,300

M.S. 総量880cc
 註. S=Sarkomycine.
 M.S.=Moriamin S

(グラフ, 4)

— ギルコマイシンS.
 コバルト照射CO.
 — Moriamin S. M.S.



球数増加を認めた。

以上の臨床的実験成績より強力モリアミンSの白血球数増加能力に着目し、以下行つた実験に於いて明らかにその能力を実証し得た。

動物実験 (表5.6. グラフ5.6.7.8.9. 参照)

実験方法

体重 1.9kg~2.1kg の雄性家兎6匹を実験動物として使用した。実験的白血球減少症の招来に Carzinophilin 静脈投与を選んだ。即ち1日量 Carzinophilin 500 単位を耳静脈より6日間総量3,000単位を使用し、No.3のみ1,500単位にて死亡したが他は何れも白血球数4,000代迄減少せしめ得た。

以上No.1 No.4. No.5 の家兎に強力モリアミンS 2.0 cc 連日静注16日間、計 32 cc を投与した。No. 2. No. 6 は対照として生理的食塩水 20 cc を同様16日間投与した。

Carzinophilin 1日500単位と云う量の決定は文献上家兎に対する毒性上ほぼ安全と見られる量である。

強力モリアミンS 2.0 cc と云う量の決定は Pro. kg より考えると少々多量に過ぎたが本実験にあつては、果して白血球数に如何なる影響を与えるかを知らんが為に行つたものであるで別に深い意味はない。

以上の方法により行つた実験の成績は表及びグラフに示す通りである。

実験成績

家兎 No.1 (グラフ5) : 処置前平均白血球数11,000, Carzinophilin 500単位を連日耳静脈より静注、第5日即ち総量2,500単位にて急激に5,600次いで第6日4,000に白血球数の減少を認めた。依つて直ちに強力モリアミンS 2.0 cc を耳静脈より連日静注して自

表5 C.P.に依る白血球減少

家 兎 No.	白血球数	C.P. 1日量 総量	500		500		500		500	
			500	1,000	1,500	2,000	2,500	3,000		
No. 1	11,000		12,000	12,600	12,000	12,000	5,600	4,000		
No. 2	9,200		10,000	12,000	12,200	11,000	6,800	4,200		
No. 3	12,000		12,800	9,000	4,000	死亡				
No. 4	12,200		13,000	13,800	13,600	13,000	5,000	3,800		
No. 5	11,600		13,000	13,000	13,200	11,000	6,400	4,000		
No. 6	12,400		13,600	15,000	13,000	12,400	10,000	4,400		

註 C.P.は500単位を連続6日総量3000単位を投与した。

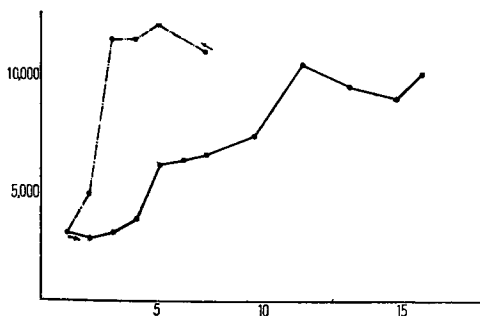
表6 M.S.に依る白血球増加

家 兎 No.	白血球 M.S. 1日量 総量	8日														16日	
		2.0cc	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
		2.0cc	4.0	6.0	8.0	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32
No. 1	(11,000) 4,000	3,800	4,000	4,600	6,800	7,000	7,200		8,000		11,000		10,000		9,600		10,600
(対) No. 2	(9,200) 4,200	4,000	3,800	4,200	4,400	4,600	4,800		4,600		5,000		6,600		6,000		6,800
No. 4	(12,200) 3,800	4,000	4,000	5,200	5,600	7,400	6,800		6,200		7,000		7,800		8,800		8,600
No. 5	(11,600) 4,000	3,600	3,800	4,400	5,200	5,600	7,000		9,600		9,000		12,000		12,200		12,800
(対) No. 6	(12,000) 4,400	4,000	4,000	3,600	3,800	4,000	4,400		4,000		4,000		6,400		6,200		6,400

註 (1) No.2, No.6 は対照であつて白血球の自然増加回復を観察した。
 (2) ()で示すはC.P.に依つて白血球減少を来す以前の白血球数である。
 (3) M.S.は厳格なP.kgによらず、連日2.0ccを耳静脈より注入した。
 (4) No.3は既に死亡して居るので此の表より除く。

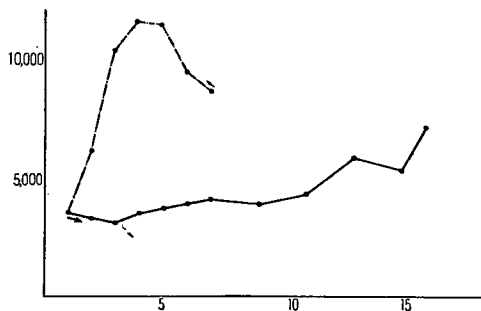
(グラフ, 5)

家兎 No.1 11,000→4,000 M.S.連日2.0cc
C.P.に依る減少(11,000→4,000)
 ——M.S.に依る増加(4,000→10,600)



(グラフ, 6)

家兎 No.2 (9,200→4,200)
 対照 自然増加回復
C.P.に依る減少(9,200→4,200)
 ——自然増加(4,200→7,800)



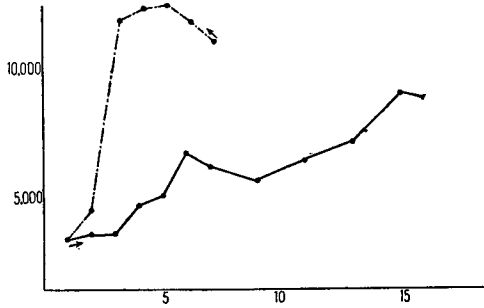
(グラフ, 7)

家兎 No.4 (12,200→3,800)

M. S. 連日2.0cc

----- C. P. に依る減少 (12,200→3,800)

—— M. S. に依る増加 (3,800→9,800)



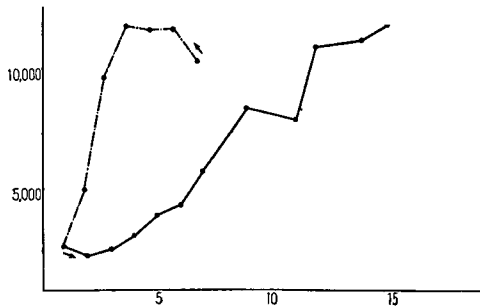
(グラフ, 8)

家兎 No.5 (11,600→4,000)

M. S. 連日2.0cc

----- C. P. に依る減少 (11,600→4,000)

—— M. S. に依る増加 (4,000→12,600)



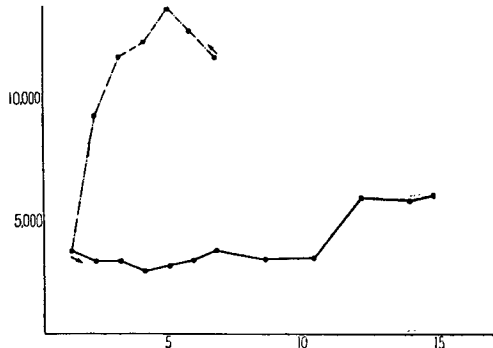
(グラフ, 9)

家兎 No.6 (12,400→4,400)

対照、自然増加回復

----- C. P. に依る減少 (12,400→5,000)

—— 自然増加 (5,000→6,400)



白血球数増加の状態を検した。第4日総量 8.0 cc にて白血球 6,800, 次いで次第に増加傾向を示し第8日に 8,000, 第16日に総量 32 cc にて10,600までの白血球増加を認めた。即ち 4,000の白血球数を強力モリアミン S 2.0 cc 連日投与18日, 総量 32 cc にて10,600 とほぼ旧態の白血球数に復し得た。

家兎 No.2 (グラフ 6) : 本例は対照例とし減少した白血球数の自然増加の程度を検した。即ち処置前平均白血球数9,200, Carzinophilin 500単位を連日耳静脈より静注した。本例も第5日 Carzinophilin 総量2,500単位にて急激に 6,800, 次いで第6日4,200の白血球数となった。依つて直ちに翌日より生食水 2.0 cc を連日静注してその白血球数の増加程度を観察した。本例にあつてはその白血球数増加の程度極めて緩慢であつて, 第8日に4,600, 第12日に6,600, 第16日総量 32 cc にて6,800とほぼ正常域に近づいたが未だ処置前の9,200迄は回復し得なかつた。

家兎 No.3 : 処置前平均白血球数 12,000, Carzinophilin 500単位連日耳静脈より投与第3日総量1,500単位にて白血球数 4,000と急激減少, 翌日死亡したので実験対照とはなり得なかつたので削除する。

家兎 4 (グラフ 7) : 処置前平均白血球数12,000, 上述の如く Carzinophilin にて処置した処第5日 5,000, 第6日3,800と白血球数の著明な減少を認めた。直ちに強力モリアミン S にて同様の処置を構じてその白血球数の増加程度を観察した。即ち第5日 10cc 投与にて6,800, 第10日 7,000, 第16日に8,600と本例も可成りの白血球数増加を認めた。本例は3,800より8,600に白血球数増加を認めたのであるが, 最初の減少程度が 4,000以下であつた為か16日間の連続投与期間では旧態の12,200には達し得なかつた。

家兎 No.5 (グラフ 8) : 処置前白血球数11,600, Carzinophilin に依る処置後第5日 6,400, 第6日 4,000, これも急激な白血球数減少を認めた。直ちに強力モリアミン S によつて上記方法で処置した処, 第6日に7,000, 第8日9,600, 第16日12,800と著明な白血球数増加を認めた。本例は白血球数 4,000より 12,800 迄増加した著明な例であり, 而も旧白血球数と殆んど変化のない状態に迄16日間総量 32 cc で復し得た定型的例である。

家兎 No.6 (グラフ 9) : 本例は No.2 と同様対照例として使用した。即ち同様処置に依り12,400の白血球数を Carzinophilin 投与 6日総量3,000単位にて 4,400迄減少せしめ得た。

本例に生食水 2.0 cc 連日耳静脈より静注し, 16日

間の白血球数自然増加度を観察したのであるが第12日には6,400迄増加し、全観察期間16日間を終つて白血球数6,400であつた。

考 按

緒言の項で述べた如く、悪性腫瘍治療に対する最大の難関は、生体の各種製剤、放射線、その他に対する許容量である。その重要な部分を占める白血球数減少に対する適確な治療法乃至予防法は先述のシスチン、システインを除いて未だ発表されて居ない。悪性腫瘍組織に対する充分な破壊能力を発揮し延命するだけの薬剤、放射線量を使用するためには、此の問題の解決の一日も早からん事を各界に於いて要望されて居る事は疑うべくもない。現在使用されつつある抗癌製剤、生化学的又は理学的療法による腫瘍組織の臨床的効果は此の問題の解決される事により更に大幅な効果向上が期せられると考えられる。

此の秋に當つて強力モリアミンSの白血球数増加作用は括目すべきものがある。従来文献をみるに、単一アミノ酸として白血球数増加作用を認められて居るものにはシスチン、システインのみであつて、他のアミノ酸に関しては特に記載がない様である。私が此処に取上げた強力モリアミンSは先述の如き総合アミノ酸製剤であり、単一アミノ酸ではない。更に強調したい事は此の製剤中には従来白血球増加剤として認められて居るアミノ酸、シスチン、システインを含んで居ない事である。依つてこれは明らかにシスチン、システイン以外のアミノ酸の効果と考えられる。その効果が果して総合アミノ酸としての総合的效果なのか、或は強力モリアミンS含有のアミノ酸中、特に白血球増加機転を有する単一或は二、三のアミノ酸の効果なのか現在の段階では不明である。私が本編に於いて報告したのはあく迄、現在迄の研究成果であつて結論ではない。

従来より白血球増加機転に関しては、間脳中枢の刺戟、更には末梢骨髄系の刺戟によると云われて居るが、本編に於いては如何なる作用機転によつて強力モリアミンSが白血球数増加に関与したのかは未だ不明である、

私がこの実験を行つた動機は、先述の臨床数例に於ける効果であつて、これを確認せんが為の実験第一段階として、ただ単に末梢白血球数増加作用を検したのであり、その他の細目に亘つては今後実験を続行してその都度発表して行く予定である。勿論シスチン、システイン以外に、葉緑素、ビタミンB₁₂、チオ尿素、その他の製剤が白血球増加剤として取上げられて居るが、何れも未だ決定的結論に到つて居ない。此の分野に於ける研究成果は現代に貢献する事大であると信じつつ今後の研究を続けて行きたいと考えて居る。

結 語

強力モリアミンSは白血球減少症に対して実験的、臨床的に明らかに効果を認める。

(本稿の大意は第57回九州医学会泌尿器科分科会に於いて発表した。尚本実験を行うに當り、試供品の提供を受けた森下製薬に衷心より謝意を表する。御教示御校閲を賜つた 恩師重松教授に深甚の謝意を捧げる)

- 1) Bach, S. J. The Metabolism of Protein Constituents in the Mammalian Body, 1952.
- 2) 寺田・田村：アミノ酸の臨床と薬理，医学書院，1955.
- 3) 水島・赤堀：蛋白質化学 2巻，共立出版，1954.
- 4) 楠原：含硫アミノ酸の生物学的研究，第2報，白血球増多の因子に関する研究，日本血液学会雑誌，11：83，1948.
- 5) 糸井：シスチンの治療的応用第1報，白血球減少症の治療，実験治療，256，1951.
- 6) 大平，他：白血球減少症に対するシスチンの使用成績，日本臨床，10：877，1952.
- 7) 前田：山内：慢性X線障壁による貧血に対する葉酸（フォリアミン）の効果，京都府立医科大学雑誌，51：332，1952.
- 8) 北川：レ線障壁による血液像の変化に及すV.B₁₂の影響 日本医学放射線学会雑誌 11：71，1951.
- 9) 北川，同上 // 12：65，1952.
- 10) 滋賀，細井他：レントゲン工場従業員の白血球減少に対するシスチン製剤の効果，日本臨床，11：781，1953.
- 11) 牧野：急性白血球減少症に対するシスチン製剤パニールチンの効用，臨床婦人科産科，7：886，1953.
- 12) 入江，松浦：放射線による白血球減少症に対するシスチンの使用効果について，日本臨床，12：878，1954.